



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **108486** (13) **C2**  
(51) МПК (2015.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01)  
**A61P 35/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: **а 2012 07609**  
(22) Дата подання заявки: **17.11.2010**  
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **12.05.2015**  
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **09075535.6**  
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **30.11.2009**  
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **EP**  
(41) Публікація відомостей про заявку: **10.09.2012, Бюл.№ 17**  
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **12.05.2015, Бюл.№ 9**  
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **РСТ/EP2010/006994, 17.11.2010**

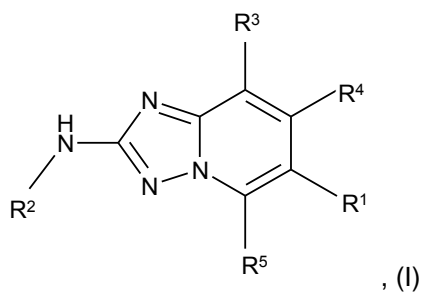
(72) Винахідник(и):  
**Шульце Фолькер (DE),**  
**Коппітц Маркус (DE),**  
**Коземунд Дірк (DE),**  
**Шірок Хартмут (DE),**  
**Бадер Беньямін (DE),**  
**Лінау Філіп (DE),**  
**Венгнер Антьє Маргрет (DE),**  
**Брім Ганс (DE),**  
**Холтон Саймон (DE),**  
**Зімайстер Герхард (DE),**  
**Прехтль Штефан (DE),**  
**Бьомер Ульф (DE)**  
(73) Власник(и):  
**БАЙЄР ІНТЕЛЛЕКТУАЛ ПРОПЕРТІ ГМБХ,**  
Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim,  
Germany (DE)  
(74) Представник:  
**Петров Андрій Володимирович, реєстр.**  
**№139**  
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:  
WO 2009/027283 A1, 05.03.2009  
WO 2009/024824 A1, 26.02.2009  
WO 2009/010530 A1, 22.01.2009  
WO 2010/092041 A1, 19.08.2010  
DORER R. K. ET AL.: "A Small-Molecule Inhibitor of Mps1 Blocks the Spindle-Checkpoint Response to a Lack of Tension on Mitotic Chromosomes", CURRENT BIOLOGY, CURRENT SCIENCE, GB, vol. 15, no. 11, 7 June 2005 (2005-06-07), pages 1070-1076, XP025346404, ISSN: 0960-9822 [retrieved on 2005-06-07] cited in the application

**(54) ТРИАЗОЛОПІРИДИНИ**

**(57) Реферат:**

Даний винахід стосується триазолопіридинових сполук загальної формули (I):

**UA 108486 C2**



у якій R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, і R<sup>5</sup> мають значення, представлені в описі й у пунктах формули, способів одержання вказаних сполук, фармацевтичних композицій і комбінацій, що містять вказані сполуки, застосування вказаних сполук для приготування фармацевтичної композиції для лікування або профілактики захворювання, а також проміжних сполук, придатних для приготування вказаних сполук.

Даний винахід належить до триазолопіридинових сполук загальної формули (I), як описано й визначено у вказаній заявці, способів одержання вказаних сполук, фармацевтичних композицій і комбінацій, що містять вказані сполуки, застосування вказаних сполук для приготування фармацевтичної композиції для лікування або профілактики захворювання, а також проміжних сполук, придатних для приготування вказаних сполук.

Даний винахід стосується хімічних сполук, які інгібують Mps-1 (однополюстне веретено 1) кіназу (також відомої як тирозин треонін кіназа, TTK). Mps-1 являє собою Ser/Thr кіназу з подвійною специфічністю, яка відіграє вирішальну роль в активації мітотичної контрольної точки (також відомої як контрольна точка веретена, контрольна точка складання веретена), у такий спосіб забезпечуючи правильне розходження хромосом у процесі здійснення мітозу [Abrieu A і ін., Cell, 2001, 106, 83-93]. Кожна клітина, що ділиться, повинна забезпечити рівний поділ реплікованих хромосом у дві дочірні клітини. При входженні в мітоз, хромосоми приєднуються на їх кінетохорах до мікротрубочок апарату веретена. Контрольна точка мітозу являє собою контролюючий механізм, який активний доти, поки присутні неприєднані кінетохори й запобігає мітотичні клітини від входження в анафазу й, таким чином, завершення ділення клітин з неприєднаними хромосомами [Suijkerbuijk SJ і Kops GJ, Biochemica et Biophysica Acta, 2008, 1786, 24-31; Musacchio A і Salmon ED, Nat Rev Mol Cell Biol., 2007, 8, 379-93]. Як тільки всі кінетохори приєднуються правильним амфітелічним, тобто біполярним, способом до мітотичного веретена, контрольна точка задовольняється й клітина входить в анафазу й проходить через мітоз. Контрольна точка мітозу складається з комплексної мережі незамінних білків, включаючи представників сімейств MAD (дефект затримки мітозу, MAD 1-3) і Bub (брунькування, неінгібоване бензимидазолом, Bub 1-3), рухомий білок CENP-E, Mps-1 кіназа, а також інші компоненти, багато з них понадекспресуються в проліферуючих клітинах (наприклад, ракових клітинах) і тканинах [Yuan B і ін., Clinical Cancer Research, 2006, 12, 405-10]. Істотна роль активності Mps-1 кінази в передачі сигналів контрольної точки мітозу була показана за допомогою мшРНК-мовчання, хімічної генетики, а також хімічних інгібіторів Mps-1 кінази [Jelluma N і ін., Plos ONE, 2008, 3, e2415; Jones MH і ін., Current Biology, 2005, 15, 160-65; Dorer RK і ін., Current Biology, 2005, 15, 1070-76; Schmidt M et al., EMBO Reports, 2005, 6, 866-72].

Існує достатній доказ, що пов'язує зменшену, але неповну мітотичну функцію контрольної точки з анеупloidією і онкогенезом [Weaver BA і Cleveland DW, Cancer Research, 2007, 67, 10103-5; King RW, Biochimica et Biophysica Acta, 2008, 1786, 4-14]. На відміну від цього, встановлено, що повне інгібування контрольної точки мітозу приводить до серйозних порушень розходження хромосом і індукції апоптозу в пухлинних клітинах [Kops GJ і ін., Nature Reviews Cancer, 2005, 5, 773-85; Schmidt M і Medema RH, Cell Cycle, 2006, 5, 159-63; Schmidt M і Bastians H, Drug Resistance Updates, 2007, 10, 162-81]. Отже, нейтралізація контрольної точки мітозу за допомогою фармакологічного інгібування Mps-1 кінази або інших компонентів контрольної точки мітозу являє собою новий підхід для лікування проліферативних порушень, включаючи солідні пухлини, такі як карциноми й саркоми й лейкемії й лімфолейкози або інші порушення, пов'язані з неконтрольованою проліферацією клітин.

WO 2008/025821 A1 (Cellzome (UK) Ltd) стосується похідних триазолу як інгібіторів кінази, особливо інгібіторів ІТК або PI3K, для лікування або профілактики імунологічних, запальних або алергічних порушень. Вказані похідні триазолу ілюструються як такі, що мають амідний, сечовинний або аліфатичний аміновий замісник у положенні 2.

WO 2009/047514 A1 (Cancer Research Technology Limited) стосується [1,2,4]-триазоло-[1,5-а]-піридинових і [1,2,4]-триазоло-[1,5-с]-піримідинових сполук, які інгібують функцію AXL рецепторної тирозин кінази, і лікування захворювань і станів, які опосередковуються AXL рецепторною тирозинкіназою, які полегшуються шляхом інгібування функції AXL рецепторної тирозинкінази й т.д., включаючи проліферативні стани, такі як злоякісне новоутворення, і ін. Вказані сполуки ілюструються як такі, що мають замісник в 5-му положенні вказаних сполук і замісник в 2-му положенні.

Однак, у рівні техніки, вказаному вище, не описані триазолопіридинові сполуки загальної формули (I) відповідно до даного винаходу, або їх стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват, або сіль, або їх суміш, як описано й визначено в даній заявці, і які далі в даній заявці означаються як "сполуки згідно із даним винаходом", або їх фармакологічна активність. Зараз було виявлено, і це становить основу даного винаходу, що вказані сполуки згідно із даним винаходом мають несподівані й сприятливі властивості.

Особливо, несподівано було виявлено, що вказані сполуки згідно із даним винаходом ефективно інгібують Mps-1 кіназу й, отже, можуть застосовуватися для лікування або профілактики захворювань неконтрольованого росту, проліферації та/або виживання клітин, невідповідних клітинних імунних відповідей, або невідповідних клітинних запальних відповідей

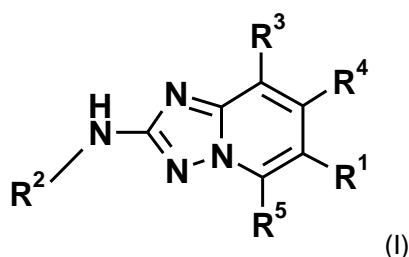
або захворювань, які супроводжуються неконтрольованим ростом, проліферацією та/або виживанням клітин, невідповідними клітинними імунними відповідями, або невідповідними клітинними запальними відповідями, особливо, де неконтрольований ріст, проліферація та/або виживання клітин, невідповідні клітинні імунні відповіді, або невідповідні клітинні запальні

5 відповіді опосередковуються Mps-1 кіназою, такі як, наприклад, гематологічні пухлини, солідні пухлини, і/або їх метастази, наприклад, лейкози й мієлодиспластичний синдром, злоякісні лімфоми, пухлини голови й шиї, включаючи пухлини головного мозку й метастази головного мозку, пухлини грудної клітини, включаючи недрібноклітинні й дрібноклітинні пухлини легенів, пухлини шлунково-кишкового тракту, ендокринні пухлини, пухлини молочної залози й інші

10 гінекологічні пухлини, урологічні пухлини, включаючи пухлини нирок, сечового міхура й передміхурової залози, пухлини шкіри, і саркоми, і/або їх метастази.

Опис винаходу

Відповідно до першого аспекту, даний винахід охоплює сполуки загальної формули (I):



у якій:

$R^1$  являє собою арильну групу

- яка заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним з:

20  $R^6$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-,  $R^6$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-,  $R^6$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси)-,  $R^6$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-,  $R^6$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-,  $R^6$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-O-,  $R^6$ -O-, -C(=O) $R^6$ , -C(=O)O- $R^6$ , -OC(=O)- $R^6$ , -N(H)C(=O) $R^6$ , -N( $R^7$ )C(=O) $R^6$ , -N(H)C(=O)NR<sup>6</sup> $R^7$ , -N( $R^7$ )C(=O)NR<sup>6</sup> $R^7$ , -NR<sup>6</sup> $R^7$ , -C(=O)N(H) $R^6$ , -C(=O)NR<sup>6</sup> $R^7$ ,  $R^6$ -S-,  $R^6$ -S(=O)-,  $R^6$ -S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O) $R^6$ , -N( $R^7$ )S(=O) $R^6$ , -S(=O)N(H) $R^6$ , -S(=O)NR<sup>6</sup> $R^7$ , -N(H)S(=O)<sub>2</sub> $R^6$ , -N( $R^7$ )S(=O)<sub>2</sub> $R^6$ , -S(=O)<sub>2</sub>N(H) $R^6$ , -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup> $R^7$ , -S(=O)(=NR<sup>6</sup>) $R^7$ , -S(=O)(=NR<sup>7</sup>) $R^6$ , -N=S(=O)( $R^6$ ) $R^7$ ;

i

- яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним з:

30 гало-, гідроксил-, ціано-, нітро-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-,  $R^8$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-,  $R^8$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-,  $R^8$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси)-,  $R^8$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-,  $R^8$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-,  $R^8$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-O-,  $R^8$ -O-, -C(=O) $R^8$ , -C(=O)O- $R^8$ , -OC(=O)- $R^8$ , -N(H)C(=O) $R^8$ , -N( $R^7$ )C(=O) $R^8$ , -N(H)C(=O)NR<sup>8</sup> $R^7$ , -N( $R^7$ )C(=O)NR<sup>8</sup> $R^7$ , -NR<sup>8</sup> $R^7$ , -C(=O)N(H) $R^8$ , -C(=O)NR<sup>8</sup> $R^7$ ;

35  $R^8$ -S-,  $R^8$ -S(=O)-,  $R^8$ -S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O) $R^8$ , -N( $R^7$ )S(=O) $R^8$ , -S(=O)N(H) $R^8$ , -S(=O)NR<sup>8</sup> $R^7$ , -N(H)S(=O)<sub>2</sub> $R^8$ , -N( $R^7$ )S(=O)<sub>2</sub> $R^8$ , -S(=O)<sub>2</sub>N(H) $R^8$ , -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup> $R^7$ , -S(=O)(=NR<sup>8</sup>) $R^7$ , -S(=O)(=NR<sup>7</sup>) $R^8$ , -N=S(=O)( $R^8) $R^7$ ;$

$R^2$  являє собою арильну групу або гетероарильну групу,

яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним з:

40 гало-, гідроксил-, ціано-, нітро-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-,  $R^8$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-,  $R^8$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-,  $R^8$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси)-,  $R^8$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-,  $R^8$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-,  $R^8$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-O-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)NR<sup>8</sup> $R^7$ ,  $R^8$ -O-, -C(=O) $R^8$ , -C(=O)O- $R^8$ , -OC(=O)- $R^8$ , -N(H)C(=O) $R^8$ , -N( $R^7$ )C(=O) $R^8$ , -N(H)C(=O)NR<sup>8</sup> $R^7$ , -N( $R^7$ )C(=O)NR<sup>8</sup> $R^7$ , -NR<sup>8</sup> $R^7$ , -C(=O)N(H) $R^8$ , -C(=O)NR<sup>8</sup> $R^7$ ,  $R^8$ -S-,  $R^8$ -S(=O)-,  $R^8$ -S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O) $R^8$ , -N( $R^7$ )S(=O) $R^8$ , -S(=O)N(H) $R^8$ , -S(=O)NR<sup>8</sup> $R^7$ , -N(H)S(=O)<sub>2</sub> $R^8$ , -N( $R^7$ )S(=O)<sub>2</sub> $R^8$ , -S(=O)<sub>2</sub>N(H) $R^8$ , -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup> $R^7$ , -S(=O)(=NR<sup>8</sup>) $R^7$ , -S(=O)(=NR<sup>7</sup>) $R^8$ , -N=S(=O)( $R^8) $R^7$ ;$

50  $R^3$  являє собою атом водню, атом галогену, гідрокси-, аміно-, ціано-, нітро-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл-, гало-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл-, гало-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл-, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл-, або гало-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл- групу;

$R^4$  являє собою атом водню, атом галогену, гідрокси-, аміно-, ціано-, нітро-,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, гало- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси-, гало- $C_1$ - $C_4$ -алкокси-, гідрокси- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, гало- $C_1$ - $C_4$ -алкокси- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл-,  $C_2$ - $C_6$ -алкініл-, гало- $C_2$ - $C_6$ -алкеніл-, гало- $C_2$ - $C_6$ -алкініл-,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл-, або гало- $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл- групу;

5  $R^5$  являє собою атом водню;

$R^6$  являє собою групу, вибрану з  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкілу, 3-х - 10-ти членного гетероциклілу, арилу, гетероарилу,  $-(CH_2)_q$ -( $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл),  $-(CH_2)_q$ -(3-х - 10-ти членний гетероцикліл),  $-(CH_2)_q$ -арилу, або  $-(CH_2)_q$ -гетероарилу, вказана група необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним з:

10 гало-, гідроксил-, ціано-, нітро-,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл-, гало- $C_1$ - $C_6$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси-, гало- $C_1$ - $C_6$ -алкокси-, гідрокси- $C_1$ - $C_6$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкіл-, гало- $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкіл-,  $R^8$ -( $C_1$ - $C_6$ -алкіл)-,  $R^8$ -( $CH_2$ ) $_n$ (CHOH)( $CH_2$ ) $_m$ -,  $R^8$ -( $C_1$ - $C_6$ -алкокси)-,  $R^8$ -( $CH_2$ ) $_n$ (CHOH)( $CH_2$ ) $_p$ -O-,  $R^8$ -( $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкіл)-,  $R^8$ -( $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкіл)-O-, арил-,  $R^8$ -O-, -C(=O) $R^8$ -, -C(=O)O- $R^8$ -, -OC(=O)- $R^8$ -, -N(H)C(=O) $R^8$ -, -N( $R^7$ )C(=O) $R^8$ -, -N(H)C(=O)NR $^8R^7$ -, -N( $R^7$ )C(=O)NR $^8R^7$ -, -NR $^8R^7$ -, -C(=O)N(H) $R^8$ -, -C(=O)NR $^8R^7$ -,  $R^8$ -S-,  $R^8$ -S(=O)-,  $R^8$ -S(=O) $_2$ -, -N(H)S(=O) $R^8$ -, -N( $R^7$ )S(=O) $R^8$ -, -S(=O)N(H) $R^8$ -, -S(=O)NR $^8R^7$ -, -N(H)S(=O) $_2R^8$ -, -N( $R^7$ )S(=O) $_2R^8$ -, -S(=O) $_2$ N(H) $R^8$ -, -S(=O) $_2$ NR $^8R^7$ -, -S(=O)(=NR $^8$ ) $R^7$ -, -S(=O)(=NR $^7$ ) $R^8$ -, -N=S(=O)( $R^8$ ) $R^7$ ;

$R^7$  являє собою атом водню,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл-, або  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл- групу;

або

20 NR $^6R^7$  разом

являють собою 3-х - 10-ти членну гетероциклічну групу,

яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, галогеном, гідрокси-, ціано-, нітро-,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл-, гало- $C_1$ - $C_6$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси-, гало- $C_1$ - $C_6$ -алкокси-, гідрокси- $C_1$ - $C_6$ -алкілом,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкіл-, гало- $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкіл-,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл-,  $C_2$ - $C_6$ -алкініл- або  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл-;

25  $R^8$  являє собою атом водню,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл-, або  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл- групу;

n, m, p

являють собою, незалежно один від одного, ціле число 0, 1, 2, 3, 4, або 5;

q являє собою ціле число 0, 1, 2 або 3;

30 або їх стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват, або сіль, або їх суміш.

Терміни, як вказано в тексті даної заявки, переважно мають наступні значення:

Термін "атом галогену" або "гало-" означає атом фтору, хлору, бромов або йоду.

Термін " $C_1$ - $C_6$ -алкіл" переважно означає лінійну або розгалужену, насичену, одновалентну вуглеводневу групу, що має 1, 2, 3, 4, 5, або 6 атомів вуглецю, наприклад, метильну, етильну, пропильну, бутильну, пентильну, гексильну, ізо-пропильну, ізо-бутильну, втор-бутильну, трет-бутильну, ізо-пентильну, 2-метилбутильну, 1-метилбутильну, 1-етилпропильну, 1,2-диметилпропильну, нео-пентильну, 1,1-диметилпропильну, 4-метилпентильну, 3-метилпентильну, 2-метилпентильну, 1-метилпентильну, 2-етилбутильну, 1-етилбутильну, 3,3-диметилбутильну, 2,2-диметилбутильну, 1,1-диметилбутильну, 2,3-диметилбутильну, 1,3-диметилбутильну, або 1,2-диметилбутильну групу, або її ізомер. Особливо, вказана група має 1, 2, 3 або 4 атома вуглецю (" $C_1$ - $C_4$ -алкіл"), наприклад, метильна, етильна, пропильна, бутильна, ізо-пропильна, ізо-бутильна, втор-бутильна, трет-бутильна група, більш переважно 1, 2 або 3 атоми вуглецю (" $C_1$ - $C_3$ -алкіл"), наприклад, метильна, етильна, н-пропіл- або ізо-пропильна група.

Термін "гало- $C_1$ - $C_6$ -алкіл" переважно означає лінійну або розгалужену, насичену, одновалентну вуглеводневу групу, у якій термін " $C_1$ - $C_6$ -алкіл" має значення, вказані вище, і в якій один або декілька атомів водню замінені атомом галогену, однаково або по-різному, тобто один атом галогену є незалежним від іншого. Особливо, вказаний атом галогену являє собою F. Вказана гало- $C_1$ - $C_6$ -алкільна група являє собою, наприклад,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CF_2CF_3$ , або  $-CH_2CF_3$ .

50 Термін " $C_1$ - $C_6$ -алкокси" переважно означає лінійну або розгалужену, насичену, одновалентну, вуглеводневу групу формули -O-алкіл, у якій термін "алкіл" має значення, вказані вище, наприклад, метокси, етокси, н-пропокси, ізо-пропокси, н-бутокси, ізо-бутокси, трет-бутокси, втор-бутокси, пентокси, ізо-пентокси, або н-гексокси групу, або її ізомер.

Термін "гало- $C_1$ - $C_6$ -алкокси" переважно означає лінійну або розгалужену, насичену, одновалентну  $C_1$ - $C_6$ -алкокси групу, як визначено вище, у якій один або декілька атомів водню замінені, однаково або по-різному, атомом галогену. Особливо, вказаний атом галогену являє собою F. Вказана гало- $C_1$ - $C_6$ -алкокси група являє собою, наприклад,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCH_2F$ ,  $-OCF_2CF_3$ , або  $-OCH_2CF_3$ .

Термін " $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкіл" переважно означає лінійну або розгалужену, насичену, одновалентну алкільну групу, як визначено вище, у якій один або декілька атомів водню

замінені, однаково або по-різному,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси групою, як визначено вище, наприклад, метоксіалкіл, етоксіалкіл, пропілоксіалкіл, ізо-пропоксіалкіл, бутоксіалкіл, ізо-бутоксіалкіл, трет-бутоксіалкіл, втор-бутоксіалкіл, пентилоксіалкіл, ізо-пентилоксіалкіл, гексилоксіалкільну групу, у якій термін " $C_1$ - $C_6$ -алкіл" має значення, вказані вище, або її ізомер.

5 Термін "гало- $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкіл" переважно означає лінійну або розгалужену, насичену, одновалентну  $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкільну групу, як визначено вище, у якій один або декілька атомів водню замінені, однаково або по-різному, атомом галогену. Особливо, вказаний атом галогену являє собою F. Вказана гало- $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкільна група являє собою, наприклад,  $-CH_2CH_2OCF_3$ ,  $-CH_2CH_2OCHF_2$ ,  $-CH_2CH_2OCH_2F$ ,  $-CH_2CH_2OCF_2CF_3$ , або  $-CH_2CH_2OCH_2CF_3$ .

10 Термін " $C_2$ - $C_6$ -алкеніл" переважно означає лінійну або розгалужену, одновалентну вуглеводневу групу, яка містить один або декілька подвійних зв'язків, і яка має 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю, особливо 2 або 3 атоми вуглецю (" $C_2$ - $C_3$ -алкеніл"), і мається на увазі, що у випадку, коли вказана алкенільна група містить більше одного подвійного зв'язку, то вказані 15 подвійні зв'язки можуть бути відділені від, або кон'юговані один одним. Вказана алкенільна група являє собою, наприклад, вініл, аліл, (E)-2-метилвініл, (Z)-2-метилвініл, гомоаліл, (E)-бут-2-еніл, (Z)-бут-2-еніл, (E)-бут-1-еніл, (Z)-бут-1-еніл, пент-4-еніл, (E)-пент-3-еніл, (Z)-пент-3-еніл, (E)-пент-2-еніл, (Z)-пент-2-еніл, (E)-пент-1-еніл, (Z)-пент-1-еніл, гекс-5-еніл, (E)-гекс-4-еніл, (Z)-гекс-4-еніл, (E)-гекс-3-еніл, (Z)-гекс-3-еніл, (E)-гекс-2-еніл, (Z)-гекс-2-еніл, (E)-гекс-1-еніл, (Z)-гекс-1-еніл, ізопропеніл, 2-метилпроп-2-еніл, 1-метилпроп-2-еніл, 2-метилпроп-1-еніл, (E)-1-метилпроп-1-еніл, (Z)-1-метилпроп-1-еніл, 3-метилбут-3-еніл, 2-метилбут-3-еніл, 1-метилбут-3-еніл, 3-метилбут-2-еніл, (E)-2-метилбут-2-еніл, (Z)-2-метилбут-2-еніл, (E)-1-метилбут-2-еніл, (Z)-1-метилбут-2-еніл, (E)-3-метилбут-1-еніл, (Z)-3-метилбут-1-еніл, (E)-2-метилбут-1-еніл, (Z)-2-метилбут-1-еніл, (E)-1-метилбут-1-еніл, (Z)-1-метилбут-1-еніл, 1,1-диметилпроп-2-еніл, 1-етилпроп-1-еніл, 1-пропілвініл, 1-ізопропілвініл, 4-метилпент-4-еніл, 3-метилпент-4-еніл, 2-метилпент-4-еніл, 1-метилпент-4-еніл, 4-метилпент-3-еніл, (E)-3-метилпент-3-еніл, (Z)-3-метилпент-3-еніл, (E)-2-метилпент-3-еніл, (Z)-2-метилпент-3-еніл, (E)-1-метилпент-3-еніл, (Z)-1-метилпент-3-еніл, (E)-4-метилпент-2-еніл, (Z)-4-метилпент-2-еніл, (E)-3-метилпент-2-еніл, (Z)-3-метилпент-2-еніл, (E)-2-метилпент-2-еніл, (Z)-2-метилпент-2-еніл, (E)-1-метилпент-2-еніл, (Z)-1-метилпент-2-еніл, (E)-4-метилпент-1-еніл, (Z)-4-метилпент-1-еніл, (E)-3-метилпент-1-еніл, (Z)-3-метилпент-1-еніл, (E)-2-метилпент-1-еніл, (Z)-2-метилпент-1-еніл, (E)-1-метилпент-1-еніл, (Z)-1-метилпент-1-еніл, 3-етилетил-3-еніл, 2-етилетил-3-еніл, 1-етилетил-3-еніл, (E)-3-етилбут-2-еніл, (Z)-3-етилбут-2-еніл, (E)-2-етилбут-2-еніл, (Z)-2-етилбут-2-еніл, (E)-1-етилбут-2-еніл, (Z)-1-етилбут-2-еніл, (E)-3-етилбут-1-еніл, (Z)-3-етилбут-1-еніл, 2-етилбут-1-еніл, (E)-1-етилбут-1-еніл, (Z)-1-етилбут-1-еніл, 2-пропілпроп-2-еніл, 1-пропілпроп-2-еніл, 2-ізопропілпроп-2-еніл, 1-ізопропілпроп-2-еніл, (E)-2-пропілпроп-1-еніл, (Z)-2-пропілпроп-1-еніл, (E)-1-пропілпроп-1-еніл, (Z)-1-пропілпроп-1-еніл, (E)-2-ізопропілпроп-1-еніл, (Z)-2-ізопропілпроп-1-еніл, (E)-1-ізопропілпроп-1-еніл, (Z)-1-ізопропілпроп-1-еніл, (E)-3,3-диметилпроп-1-еніл, (Z)-3,3-диметилпроп-1-еніл, 1-(1,1-диметилетил)етеніл, бута-1,3-дієніл, пента-1,4-дієніл, гекса-1,5-дієніл, або метилгексадієніл групу. Особливо, вказана група являє собою вініл або аліл.

40 Термін " $C_2$ - $C_6$ -алкініл" переважно означає лінійну або розгалужену, одновалентну вуглеводневу групу, яка містить один або декілька потрійних зв'язків, і яка містить 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю, особливо 2 або 3 атоми вуглецю (" $C_2$ - $C_3$ -алкініл"). Вказана  $C_2$ - $C_6$ -алкінільна група являє собою, наприклад, етиніл, проп-1-ініл, проп-2-ініл, бут-1-ініл, бут-2-ініл, бут-3-ініл, пент-1-ініл, пент-2-ініл, пент-3-ініл, пент-4-ініл, гекс-1-ініл, гекс-2-ініл, гекс-3-ініл, гекс-4-ініл, гекс-5-ініл, 1-метилпроп-2-ініл, 2-метилбут-3-ініл, 1-метилбут-3-ініл, 1-метилбут-2-ініл, 3-метилбут-1-ініл, 1-етилпроп-2-ініл, 3-метилпент-4-ініл, 2-метилпент-4-ініл, 1-метилпент-4-ініл, 2-метилпент-3-ініл, 1-метилпент-3-ініл, 4-метилпент-2-ініл, 1-метилпент-2-ініл, 4-метилпент-1-ініл, 3-метилпент-1-ініл, 2-етилетил-3-ініл, 1-етилетил-3-ініл, 1-етилетил-2-ініл, 1-пропілпроп-2-ініл, 1-ізопропілпроп-2-ініл, 2,2-диметилбут-3-ініл, 1,1-диметилбут-3-ініл, 1,1-диметилбут-2-ініл, або 3,3-диметилбут-1-ініл групу. Особливо, вказана алкінільна група являє собою етиніл, проп-1-ініл, або проп-2-ініл.

55 Термін " $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл" переважно означає насичене, одновалентне, моно-, або біциклічне вуглецеве кільце, яке містить 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю (" $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл"). Вказана  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкільна група являє собою, наприклад, моноциклічне вуглецеве кільце, наприклад, циклопропільне, циклобутильне, циклопентильне, або циклогексильне або біциклічне вуглецеве кільце, наприклад, пергідропенталеніленове або декалінове кільце. Вказане циклоалкільне кільце необов'язкове може містити один або декілька подвійних зв'язків, наприклад, циклоалкеніл, такий як циклопропенільна, циклобутенільна, циклопентенільна або

циклогексенільна група, де зв'язок між вказаним кільце й іншою частиною молекули може бути з будь-яким атомом вуглецю вказаного кільця, будь-то насичений або ненасичений.

Термін "гетероциклічне кільце", як використовується в терміні "4-х, 5-ти, 6-ти, 7-ми, 8-ми, 9-ти або 10-ти членне гетероциклічне кільце", або "4-х - 6-ти членне гетероциклічне кільце" або "5-ти - 6-ти членне гетероциклічне кільце", наприклад, як використовується у визначенні сполук загальної формули (I), як визначено в даній заявці, означає насичене або частково ненасичене, моно-, бі- або полі-циклічне кільце, що містить атом азоту, вказаний атом азоту є точкою приєднання вказаного гетероциклічного кільця з іншою частиною молекули. Вказане кільце, що містить атом азоту, необов'язково додатково містить 1 або 2 групи, що містять гетероатом, вибрані з O, C(=O), S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, NR<sup>1</sup> у якій R<sup>1</sup> має значення, як визначено вище. Особливо, не обмежуючись тільки цим, вказане кільце, що містить атом азоту, може являти собою 4-х членне кільце, таке як азетидинільне кільце, наприклад, або 5-ти членне кільце, таке як піролідинільне кільце, наприклад, або 6-ти членне кільце, таке як піперидинільне, піперазинільне, морфолінільне, або тіоморфолінільне кільце, наприклад, або 7-ми членне кільце, таке як діазепанільне кільце, наприклад, або 8-ми, 9-ти, або 10-ти членне кільце, таке як циклогептиламінільне, циклооктиламінільне, або циклоніламінільне кільце, відповідно, наприклад, слід повторити, що будь-яке з вищевказаних кілець, що містять атом азоту, може додатково містити 1 або 2 групи, що містять гетероатоми, вибрані з O, C(=O), S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, NR<sup>1</sup> у якій R<sup>1</sup> має значення, як визначено вище. Як вказано вище, вказане кільце, що містить атом азоту, може бути біциклічним, таке як, не обмежуючись тільки цим, 5,5-ти членне кільце, наприклад, гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-іл кільце, або 5,6-ти членне біциклічне кільце, наприклад, гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-ільне кільце, або наприклад. Як вказано вище, вказане кільце, що містить атом азоту, може бути частково ненасиченим, тобто воно може містити один або декілька подвійних зв'язків, таке як, не обмежуючись тільки цим, 2,5-дигідро-1H-піролінільне, 4H-[1,3,4]тіадіазинільне, 4,5-дигідрооксазолільне, або 4H-[1,4]тіазинільне кільце, наприклад, або, воно може бути бензо-спряженим, таке як, не обмежуючись тільки цим, наприклад, дигідроізохінолінільне кільце.

Термін "3-х - 10-ти членний гетероциклоалкіл" переважно означає насичене або частково ненасичене, моновалентне, моно- або біциклічне вуглецеве кільце, яке містить 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, або 9 атомів вуглецю, і одну або декілька груп, що містять гетероатоми, вибрані з C(=O), O, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, NH, NR', де R' являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> гетероциклоалкіл, C(=O)R<sup>7</sup>, C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> групу, як визначено вище, мається на увазі, що якщо вказаний R' являє собою C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> гетероциклоалкільну групу, то вказана C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> гетероциклоалкільна група присутня тільки один раз. Особливо, вказане кільце може містити 2, 3, 4, або 5 атомів вуглецю, і одну або декілька вищевказаних груп, що містять гетероатоми ("3-х - 6-ти членний гетероциклоалкіл"), більш переважно вказане кільце може містити 4 або 5 атомів вуглецю, і одну або декілька вищевказаних груп, що містять гетероатоми ("5-ти - 6-ми членний гетероциклоалкіл"). Вказане гетероциклоалкільне кільце являє собою, наприклад, моноциклічне гетероциклоалкільне кільце, таке як оксиранільне, оксетанільне, азиридинільне, азетидинільне, тетрагідрофуранільне, піролідинільне, імідазолідинільне, піразолідинільне, піролінільне, тетрагідропіранільне, піперидинільне, морфолінільне, дитіанільне, тіоморфолінільне, піперазинільне, тритіанільне, або хінуклідинільна група. Необов'язково, вказане гетероциклоалкільне кільце може містити один або декілька подвійних зв'язків, наприклад, 4H-піранільна, 2H-піранільна, 3H-діазиридинільна, 2,5-дигідро-1H-піролінільна, [1,3]діоксолільна, 4H-[1,3,4]тіадіазинільна, 2,5-дигідрофуранільна, 2,3-дигідрофуранільна, 2,5-дигідротиофенільна, 2,3-дигідротиофенільна, 4,5-дигідрооксазолільна, або 4H-[1,4]тіазинільна група, або, воно може бути бензо-спряженим.

Термін "арил" переважно означає моновалентне, ароматичне або частково ароматичне, моно-, або би- або трициклічне вуглецеве кільце, що містить 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 або 14 атомів вуглецю ("C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-арил" групу), особливо кільце, що містить 6 атомів вуглецю ("C<sub>6</sub>-арил" групу), наприклад, фенільну групу, або біфенільну групу, або кільце, що містить 9 атомів вуглецю ("C<sub>9</sub>-арил" групу), наприклад, інданільну або інденільну групу, або кільце, що містить 10 атомів вуглецю ("C<sub>10</sub>-арил" групу), наприклад, тетралінільну, дигідронафтильну, або нафтильну групу, або кільце, що містить 13 атомів вуглецю, ("C<sub>13</sub>-арил" групу), наприклад, флуоренільну групу, або кільце, що містить 14 атомів вуглецю, ("C<sub>14</sub>-арил" групу), наприклад, антраніл групу.

Термін "гетероарил" переважно означає моновалентну, ароматичну, моно- або біциклічну ароматичну кільцеву систему, що має 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 або 14 кільцевих атомів ("5-ти - 14-ти членну гетероарильну" групу), особливо 5 або 6 або 9 або 10 атомів, і яка містить принаймні один гетероатом, які можуть бути однаковими або різними, вказаний гетероатом може являти собою кисень, азот або сірку, і може бути моноциклічним, біциклічним, або

трициклічним, і додатково, у кожному випадку, може бути бензоспрямованим. Особливо, гетероарил вибирають із тієнілу, фуранілу, піролілу, оксазолілу, тiazолілу, імідазолілу, піразолілу, ізоксазолілу, ізотіазолілу, оксадіазолілу, триазолілу, тіадіазолілу, тіа-4Н-піразолілу й ін., і їх бензо похідних, таких як, наприклад, бензофуранілу, бензотієнілу, бензоксазолілу, бензізоксазолілу, бензімідазолілу, бензотриазолілу, індазолілу, індолілу, ізоіндолілу, і ін.; або піридилу, піридазинілу, піримідинілу, піразинілу, триазинілу, і ін., і їх бензо похідних, таких як, наприклад, хінолінілу, хіназолінілу, ізохінолінілу, і ін.; або азоцинілу, індолізинілу, пуринілу, і ін., і їх бензо похідних; або цинолінілу, фталазинілу, хіназолінілу, хіноксалінілу, нафтіпиринілу, птеридинілу, карбазолілу, акридинілу, феназинілу, фенотіазинілу, феноксазинілу, ксантенілу, або оксепінілу, і ін. Більш переважно, гетероарил вибирають із піридилу, бензофуранілу, бензізоксазолілу, індазолілу, хіназолінілу, тієнілу, хінолінілу, бензотієнілу, піразолілу, або фуранілу.

Термін "алкілен" переважно означає необов'язково заміщену вуглеводневу ланцюг (або "межу"), що містить 1, 2, 3, 4, 5, або 6 атомів вуглецю, тобто необов'язково заміщену  $-\text{CH}_2-$  ("метилен" або "одночленна межа" або, наприклад,  $-\text{C}(\text{Me})_2-$ ),  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  ("етилен", "диметилен", або "двочленна межа"),  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  ("пропілен", "триметилен", або "тричленна межа"),  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  ("бутилен", "тетраметилен", або "чотиричленна межа"),  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  ("пентилен", "пентаметилен" або "п'ятичленний ефір"), або  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  ("гексилен", "гексаметилен", або "шестичленний ефір") групу. Особливо, вказана алкіленова межа має 1, 2, 3, 4, або 5 атомів вуглецю, більш переважно 1 або 2 атома вуглецю.

Термін " $\text{C}_1\text{-C}_6$ ", як використовується в даній заявці, наприклад, у контексті визначення " $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкіл", " $\text{C}_1\text{-C}_6$ -галоалкіл", " $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси", або " $\text{C}_1\text{-C}_6$ -галоалкокси" означає алкілну групу, що має певну кількість атомів вуглецю від 1 до 6, тобто 1, 2, 3, 4, 5, або 6 атомів вуглецю. Також мається на увазі, що вказаний термін " $\text{C}_1\text{-C}_6$ " інтерпретується як будь-який піддіапазон, який він включає, наприклад,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_5$ ,  $\text{C}_3\text{-C}_4$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_2$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_5$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ; особливо  $\text{C}_1\text{-C}_2$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_3$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_5$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ; більш переважно  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ; у випадку " $\text{C}_1\text{-C}_6$ -галоалкіл" або " $\text{C}_1\text{-C}_6$ -галоалкокси" ще більш переважно  $\text{C}_1\text{-C}_2$ .

Аналогічно до цього, як використовується в даній заявці, термін " $\text{C}_2\text{-C}_6$ ", як використовується в даній заявці, наприклад, у контексті визначень " $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкеніл" і " $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкініл", означає алкенільну групу або алкінільну групу, що має певну кількість атомів вуглецю від 2 до 6, тобто 2, 3, 4, 5, або 6 атомів вуглецю. Також мається на увазі, що вказаний термін " $\text{C}_2\text{-C}_6$ " інтерпретується як будь-який піддіапазон, який він включає, наприклад,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ ,  $\text{C}_3\text{-C}_5$ ,  $\text{C}_3\text{-C}_4$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_3$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_4$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_5$ ; особливо  $\text{C}_2\text{-C}_3$ .

Крім того, як використовується в даній заявці, термін " $\text{C}_3\text{-C}_6$ ", як використовується в даній заявці, наприклад, у контексті визначення " $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкіл", означає циклоалкілну групу, що має певну кількість атомів вуглецю від 3 до 6, тобто 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю. Також мається на увазі, що вказаний термін " $\text{C}_3\text{-C}_6$ " інтерпретується як будь-який піддіапазон, який він включає, наприклад,  $\text{C}_3\text{-C}_6$ ,  $\text{C}_4\text{-C}_5$ ,  $\text{C}_3\text{-C}_5$ ,  $\text{C}_3\text{-C}_4$ ,  $\text{C}_4\text{-C}_6$ ,  $\text{C}_5\text{-C}_6$ ; особливо  $\text{C}_3\text{-C}_6$ .

Як використовується в даній заявці, термін "один або декілька разів", наприклад, у визначенні замісників сполук загальних формул даного винаходу, означає "один, два, три, чотири або п'ять разів, особливо один, два, три або чотири рази, більш переважно один, два або три рази, ще більш переважно один або два рази".

Якщо використовується множина для сполук, солей, поліморфів, гідратів, сольватів і інших, використовується в даній заявці, то це означає також одиничну сполуку, сіль, поліморф, ізомер, гідрат, сольват або інші.

Сполуки згідно із даним винаходом можуть містити один або декілька асиметричних центрів, залежно від розташування й природи різних бажаних замісників. Асиметричні атоми вуглецю можуть знаходитися в (R) або (S) конфігурації, що приводить до одержання рацемічних сумішей у випадку одиничного асиметричного центру, і діастереомерних сумішей у випадку множинних асиметричних центрів. У певних випадках, асиметрія також може бути присутня внаслідок обмеженого обертання навколо даного зв'язку, наприклад, центрального зв'язку, що межує із двома заміщеними ароматичними кільцями певних сполук.

Замісники на кільці також можуть знаходитися або в цис або транс формі. Мається на увазі, що всі такі конфігурації (включаючи енантіомери й діастереомери), охоплюються обсягом даного винаходу.

Кращими сполуками є сполуки, які проявляють більш бажану біологічну активність. Розділені, чисті або частково очищені ізомери й стереоізомери або рацемічні або діастереомерні суміші сполук згідно із даним винаходом також охоплюються обсягом даного винаходу. Очищення й розділення таких матеріалів може здійснювати за допомогою стандартних технік, відомих у даній галузі.

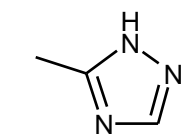


Оптичні ізомери можуть бути отримані шляхом розділення рацемічних сумішей відповідно до загальноприйнятих процесів, наприклад, шляхом утворення діастереоізомерних солей, використовуючи оптично активну кислоту або основу або утворення ковалентних діастереомерів. Прикладами підходящих кислот є винна, діацетилвинна, дитолуолвинна й камфорсульфонова кислота. Суміші діастереоізомерів можуть бути розділені на їх індивідуальні діастереомери на основі їх фізичних і/або хімічних відмінностей за допомогою методів, відомих у даній галузі, наприклад, шляхом хроматографії або фракціонованої кристалізації. Після цього оптично активні основи або кислоти вивільняють із розділених діастереомерних солей. Інший процес для розділення оптичних ізомерів включає застосування хіральної хроматографії (наприклад, хіральних ВЕРХ колонок), з або без загальноприйнятої дериватизації, оптимально вибраних для максимального розділення енантіомерів. Підходящі хіральні ВЕРХ колонки виробляються Diacel, наприклад, зокрема, Chiracel OD і Chiracel OJ, усі вибираються в робочому порядку. Також придатне ферментативне розділення, з або без дериватизації. Оптично активні сполуки згідно із даним винаходом можуть також бути отримані за допомогою хірального синтезу, використовуючи оптично активні вихідні речовини.

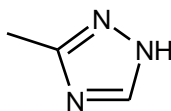
Для обмеження різних типів ізомерів один від одного наводяться посилання на Розділ Е правил IUPAC (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

Даний винахід включає всі можливі стереоізомери сполук даного винаходу, а також одиничні стереоізомери, або будь-які суміші вказаних стереоізомерів, у будь-якому співвідношенні. Виділення окремого стереоізомеру, наприклад, окремого енантіомеру або окремого діастереомеру, сполуки відповідно до даного винаходу може здійснюватися за допомогою будь-якого підходящого методу з рівня техніки, такого як, наприклад, хроматографія, особливо хіральна хроматографія.

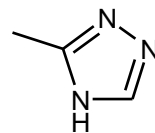
Крім того, сполуки відповідно до даного винаходу можуть існувати у вигляді таутомерів. Наприклад, будь-яка сполука відповідно до даного винаходу, який містить піразольний компонент як гетероарильну групу, може існувати, наприклад, у вигляді 1Н таутомеру, або 2Н таутомеру, або навіть суміші в будь-якій кількості двох таутомерів, або триазольний компонент може існувати, наприклад, у вигляді 1Н таутомеру, 2Н таутомеру, або 4Н таутомеру, або навіть суміші в будь-якій кількості вказаних 1Н, 2Н і 4Н таутомерів, тобто.:



1Н-таутомер



2Н-таутомер



4Н-таутомер

Даний винахід включає всі можливі таутомери сполук даного винаходу у вигляді окремих таутомерів, або у вигляді будь-якої суміші вказаних таутомерів, у будь-якому співвідношенні.

Крім того, сполуки відповідно до даного винаходу можуть існувати у вигляді N-оксидів, які визначаються як сполуки відповідно до даного винаходу, у яких принаймні один атом азоту окиснений. Даний винахід включає всі такі можливі N-оксиди.

Відповідно до даного винаходу також стосується придатних форм сполук, як розкрито в даній заявці, таких як метаболіти, гідрати, сольвати, проліки, солі, особливо фармацевтично прийнятні солі, і ко-преципітати.

Сполуки відповідно до даного винаходу можуть існувати у вигляді гідрату, або у вигляді сольвату, де сполуки даного винаходу містять полярні розчинники, особливо, наприклад, воду, метанол або етанол як структурний елемент кристалічної ґратки сполук. Кількість полярних розчинників, особливо води, може бути презентовано в стехіометричному або не-стехіометричному співвідношенні. У випадку стехіометричних сольватів, можливі, наприклад, гідрат, гемі-, (семі-), моно-, півтора-, ди-, три-, тетра-, пента- і ін. сольвати або гідрати, відповідно. Даний винахід включає всі можливі гідрати або сольвати.

Крім того, сполуки відповідно до даного винаходу можуть існувати у вільній формі, наприклад, у вигляді вільної основи, або у вигляді вільної кислоти, або у вигляді цвітер-іону, або можуть існувати у формі солі. Вказана сіль може являти собою будь-яку сіль, або органічну або неорганічну сіль приєднання, особливо будь-яку фармацевтично прийнятну органічну або неорганічну воль приєднання, яка загальноприйнято використовується у фармацевтиці.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується відносно нетоксичної, неорганічної або органічної солі приєднання сполуки відповідно до даного винаходу. Наприклад, див. S. M. Berge, і ін. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Підходяща фармацевтично прийнятна сіль сполук даного винаходу може являти собою, наприклад, сіль приєднання кислоти сполуки відповідно до даного винаходу, що несе атом азоту, наприклад, у ланцюзі або в кільці, яка є достатньо основною, така як сіль приєднання кислоти з неорганічною кислотою, такою як, наприклад, соляна, бромистоводнева, йодистоводнева, сірчана, бісірчана, фосфорна, або азотна кислота, або з органічною кислотою, такий як, наприклад, мурашина, оцтова, ацетооцтова, піровиноградна, трифтороцтова, пропіонова, масляна, капронова, енантова, ундеканова, лауринова, бензойна, саліцилова, 2-(4-гідроксибензоїл)-бензойна, камфорна, корична, циклопентанпропіонова, диглюконова, 3-гідрокси-2-нафтойна, нікотинова, памоева, пектинова, надсірчана, 3-фенілпропіонова, пікринова, триметилоцтова, 2-гідроксіетансульфонат, ітаконова, сульфамінова, трифторметансульфонова, додецилсірчана, етансульфонова, бензолсульфонова, паратолуолсульфонова, метансульфонова, 2-нафталінсульфонова, нафталіндисульфорова, камфорсульфонова кислота, лимонна, винна, стеаринова, молочна, щавлева, малонна, янтарна, яблучна, адипінова, альгінова, малеїнова, фумарова, D-глюконова, мигдалева, аскорбінова, глюкоенантова, гліцерофосфорна, аспарагінова, сульфосаліцилова, гемісірчана, або тіоціанова кислота.

Крім того, інша підходяща фармацевтично прийнятна сіль сполуки відповідно до даного винаходу, яка є достатньо кислотною, являє собою сіль лужного металу, наприклад, сіль натрію або калію, сіль лужноземельного металу, наприклад, сіль кальцію або магнію, амонієва сіль або сіль із органічною основою, яка забезпечує фізіологічно прийнятний катіон, наприклад, сіль із N-метил-глюкаміном, диметил-глюкаміном, етил-глюкаміном, лізиному, дициклогексиламіном, 1,6-гексадіаміном, етаноламіном, глюкозаміном, саркозином, серином, трис-гідрокси-метиламінометаном, амінопропандіолом, основою Совака, 1-аміно-2,3,4-бутантриолом. Додатково, групи, що містять азотисті основи, можуть бути кватернізовані з такими агентами, як нижчі алкіл галогеніди, такі як метил, етил, пропіл, і бутил хлориди, броміди і йодиди; діалкіл сульфати, такі як диметил, діетил, і дибутил сульфат; і диамил сульфати, довголанцюгові галогеніди, такі як децил, лаурил, міристил і стеарил хлориди, броміди і йодиди, аралкіл галогеніди, такі як бензил і фенетил броміди і інші.

Для фахівців у даній галузі техніки також буде зрозумілим, що солі приєднання кислот заявлених сполук можуть бути отримані шляхом взаємодії сполук з підходящою неорганічною або органічною кислотою за допомогою різних відомих методів. Альтернативно, солі лужних і лужноземельних металів кислотних сполук згідно з винаходом готують шляхом взаємодії сполук згідно з винаходом з підходящою основою за допомогою різних відомих методів.

Даний винахід включає всі можливі солі сполук даного винаходу у вигляді одиничних солей, або у вигляді будь-якої суміші вказаних солей, у будь-якому співвідношенні.

Як використовується в даній заявці, термін "складний ефір, який здатний з гідролізу *in vivo*" означає складний ефір, який здатний з гідролізу *in vivo*, сполуки відповідно до даного винаходу, що містить карбокси або гідрокси групу, наприклад, фармацевтично прийнятний складний ефір, який гідролізується в організмі людини або тварини з одержанням вихідної кислоти або спирту. Підходящі фармацевтично прийнятні складні ефіри для карбокси включають, наприклад, алкілові, циклоалкілові й необов'язково заміщені фенілалкілові, особливо бензилові складні ефіри, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксиметиліні складні ефіри, наприклад, метоксиметиліні, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алканоліоксиметиліні складні ефіри, наприклад, півалоліоксиметиліні, фталідиліні складні ефіри, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкокси-карбонілокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілові складні ефіри, наприклад, 1-циклогексилкарбонілоксіетил; 1,3-діоксолан-2-онілметиліні складні ефіри, наприклад, 5-метил-1,3-діоксолан-2-онілметил; і C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксикарбонілоксіетиліні складні ефіри, наприклад, 1-метоксикарбонілоксіетил, і можуть утворюватися на будь-якій карбокси групі, у сполуках згідно із даним винаходом.

Складний ефір, який здатний з гідролізу *in vivo*, сполуки відповідно до даного винаходу, що містить гідрокси групу, включає неорганічні складні ефіри, такі як фосфатні складні ефіри й [альфа]-ацилоксіалкілові ефіри й споріднені сполуки, які в результаті розпаду складного ефіру при гідролізі в умовах *in vivo* забезпечують утворення вихідної гідрокси групи. Приклади [альфа]-ацилоксіалкілових ефірів включають ацетоксиметокси й 2,2-диметилпропінілоксиметокси. Вибір груп, що утворюють складний ефір, який здатний з гідролізу *in vivo*, для гідрокси включає алканоліні, бензоліні, фенілацетил і заміщений бензоліні і фенілацетил, алкоксикарбоніліні (для одержання алкіл карбонатних ефірів), діалкілкарбамоїліні і N-(діалкіламіноетил)-N-алкілкарбамоїліні (для одержання карбаматів), діалкіламіноацетил і карбоксіацетил. Даний винахід охоплює всі такі складні ефіри.

Крім того, даний винахід включає всі можливі кристалічні форми, або поліморфи, сполук даного винаходу, або у вигляді окремих поліморфів, або у вигляді суміші більш одного поліморфу, у будь-якому співвідношенні.

У відповідності із другим аспектом, даний винахід охоплює сполуки загальної формули (I), вище, у якій:

$R^1$  являє собою арильну групу

- яка заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним з:

$R^6$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-,  $R^6$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-,  $R^6$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси)-,  $R^6$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-,  $R^6$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-,  $R^6$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-O-,  $R^6$ -O-, -C(=O)R<sup>6</sup>, -C(=O)O-R<sup>6</sup>, -OC(=O)-R<sup>6</sup>, -N(H)C(=O)R<sup>6</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>6</sup>, -N(H)C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>6</sup>, -C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,  $R^6$ -S-,  $R^6$ -S(=O)-,  $R^6$ -S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O)R<sup>6</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)R<sup>6</sup>, -S(=O)N(H)R<sup>6</sup>, -S(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>6</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NR<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NR<sup>6</sup>)R<sup>6</sup>, -N=S(=O)(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>;

i

- яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним з:

гало-, гідроксил-, ціано-, нітро-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-,  $R^8$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-,  $R^8$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-,  $R^8$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси)-,  $R^8$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-,  $R^8$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-,  $R^8$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-O-,  $R^8$ -O-, -C(=O)R<sup>8</sup>, -C(=O)O-R<sup>8</sup>, -OC(=O)-R<sup>8</sup>, -N(H)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(H)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>,  $R^8$ -S-,  $R^8$ -S(=O)-,  $R^8$ -S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)R<sup>8</sup>, -S(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -S(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NR<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NR<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>, -N=S(=O)(R<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>;

$R^2$  являє собою арильну групу або гетероарильну групу,

яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним з:

гало-, гідроксил-, ціано-, нітро-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-,  $R^8$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-,  $R^8$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-,  $R^8$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси)-,  $R^8$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-,  $R^8$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-,  $R^8$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-O-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>,  $R^8$ -O-, -C(=O)R<sup>8</sup>, -C(=O)O-R<sup>8</sup>, -OC(=O)-R<sup>8</sup>, -N(H)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(H)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>,  $R^8$ -S-,  $R^8$ -S(=O)-,  $R^8$ -S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)R<sup>8</sup>, -S(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -S(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NR<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NR<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>, -N=S(=O)(R<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>;

$R^3$  являє собою атом водню, атом галогену, гідрокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси- групу;

$R^4$  являє собою атом водню, атом галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси- групу;

$R^5$  являє собою атом водню;

$R^6$  являє собою групу, вибрану з C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкілу, 3-х - 10-ти членного гетероциклілу, арилу, гетероарилу, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл), -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-(3-х - 10-ти членний гетероцикліл), -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-арилу, або -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-гетероарилу, вказана група необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним з:

гало-, гідроксил-, ціано-, нітро-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-,  $R^8$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-,  $R^8$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-,  $R^8$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси)-,  $R^8$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-,  $R^8$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-,  $R^8$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-O-, арил-,  $R^8$ -O-, -C(=O)R<sup>8</sup>, -C(=O)O-R<sup>8</sup>, -OC(=O)-R<sup>8</sup>, -N(H)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(H)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>,  $R^8$ -S-,  $R^8$ -S(=O)-,  $R^8$ -S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)R<sup>8</sup>, -S(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -S(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NR<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NR<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>, -N=S(=O)(R<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>;

$R^7$  являє собою атом водню, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл- групу;

або

NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> разом являють собою 3-х - 10-ти членну гетероциклільну групу,

яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, галогеном, гідрокси, ціано-, нітро-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл- або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл-;

$R^8$  являє собою атом водню, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл- групу;

п, т, р являють собою, незалежно один від одного, ціле число 0, 1, 2, або 3;

q являє собою ціле число 0, 1, 2 або 3;

або їх стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват, або сіль, або їх суміш.

Відповідно до третього аспекту, даний винахід охоплює сполуки загальної формули (I),

5 вище, у якій:

$R^1$  являє собою арильну групу

- яка заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним з:

10  $R^6$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-,  $R^6$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-,  $R^6$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси)-,  $R^6$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-,  $R^6$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-,  $R^6$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-O-,  $R^6$ -O-, -C(=O)R<sup>6</sup>, -C(=O)O-R<sup>6</sup>, -OC(=O)-R<sup>6</sup>, -N(H)C(=O)R<sup>6</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>6</sup>, -N(H)C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>6</sup>, -C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,  $R^6$ -S-,  $R^6$ -S(=O)-,  $R^6$ -S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O)R<sup>6</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)R<sup>6</sup>, -S(=O)N(H)R<sup>6</sup>, -S(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>6</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NR<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NR<sup>7</sup>)R<sup>6</sup>, -N=S(=O)(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>;

i

15 - яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним з:

20 гало-, гідроксил-, ціано-, нітро-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-,  $R^8$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-,  $R^8$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-,  $R^8$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси)-,  $R^8$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-,  $R^8$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-,  $R^8$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-O-,  $R^8$ -O-, -C(=O)R<sup>8</sup>, -C(=O)O-R<sup>8</sup>, -OC(=O)-R<sup>8</sup>, -N(H)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(H)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>,  $R^8$ -S-,  $R^8$ -S(=O)-,  $R^8$ -S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)R<sup>8</sup>, -S(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -S(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NR<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NR<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>, -N=S(=O)(R<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>;

25  $R^2$  являє собою арильну групу або гетероарильну групу,

яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним з:

30 гало-, гідроксил-, ціано-, нітро-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-,  $R^8$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-,  $R^8$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-,  $R^8$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси)-,  $R^8$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-,  $R^8$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-,  $R^8$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-O-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>,  $R^8$ -O-, -C(=O)R<sup>8</sup>, -C(=O)O-R<sup>8</sup>, -OC(=O)-R<sup>8</sup>, -N(H)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(H)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>,  $R^8$ -S-,  $R^8$ -S(=O)-,  $R^8$ -S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)R<sup>8</sup>, -S(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -S(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NR<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NR<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>, -N=S(=O)(R<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>;

$R^3$ ,  $R^4$ , являють собою атом водню;

$R^5$  являє собою атом водню;

40  $R^6$  являє собою групу, вибрану з C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкілу, 3-х - 10-ти членного гетероциклілу, арилу, гетероарилу, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл), -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-(3-х - 10-ти членний гетероцикліл), -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-арилу, або -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-гетероарилу, вказана група необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним з:

45 гало-, гідроксил-, ціано-, нітро-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-,  $R^8$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-,  $R^8$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-,  $R^8$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси)-,  $R^8$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-,  $R^8$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-,  $R^8$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-O-, арил-,  $R^8$ -O-, -C(=O)R<sup>8</sup>, -C(=O)O-R<sup>8</sup>, -OC(=O)-R<sup>8</sup>, -N(H)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(H)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>,  $R^8$ -S-,  $R^8$ -S(=O)-,  $R^8$ -S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)R<sup>8</sup>, -S(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -S(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NR<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NR<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>, -N=S(=O)(R<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>;

50  $R^7$  являє собою атом водню, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл- групу;

або

NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> разом являють собою 3-х - 10-ти членну гетероцикліальну групу,

55 яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, галогеном, гідрокси, ціано-, нітро-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл- або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл-;

$R^8$  являє собою атом водню, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл- групу;

п являє собою ціле число 0 або 1;

т являє собою ціле число 0, 1 або 2;

60 р являє собою ціле число 1 або 2;

q являє собою ціле число 0, 1 або 2;

або їх стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват, або сіль, або їх суміш.

Відповідно до четвертого аспекту, даний винахід охоплює сполуки загальної формули (I), вище, у якій:

5  $R^1$  являє собою фенільну групу

- яка заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним з:

$R^6$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси)-,  $R^6$ -O-, -C(=O) $R^6$ , -C(=O)O- $R^6$ , -N(H)C(=O) $R^6$ , -N(H)C(=O)NR<sup>6</sup> $R^7$ , -NR<sup>6</sup> $R^7$ , -C(=O)N(H) $R^6$ , -C(=O)NR<sup>6</sup> $R^7$ ,  $R^6$ -S-,  $R^6$ -S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O)<sub>2</sub> $R^6$ , -S(=O)<sub>2</sub>N(H) $R^6$ ,

i

10 - яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним з:

гало-, гідроксил-, нітро-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, -N(H)C(=O) $R^8$ , -N(H)C(=O)NR<sup>8</sup> $R^7$ , -C(=O)N(H) $R^8$ , -N(H)S(=O)<sub>2</sub> $R^8$ ;

$R^2$  являє собою фенільну групу або піридинільну групу,

15 яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним з:

гало-, ціано-, нітро-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)NR<sup>8</sup> $R^7$ , -C(=O)N(H) $R^8$ , -C(=O)NR<sup>8</sup> $R^7$ ,  $R^8$ -S-,  $R^8$ -S(=O)-,  $R^8$ -S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O) $R^8$ , -N( $R^7$ )S(=O) $R^8$ , -S(=O)N(H) $R^8$ , -S(=O)NR<sup>8</sup> $R^7$ , -S(=O)<sub>2</sub>N(H) $R^8$ , -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup> $R^7$ ;

20  $R^3$ ,  $R^4$ , являють собою атом водню;

$R^5$  являє собою атом водню;

$R^6$  являє собою групу, вибрану з C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкілу, 3-х - 10-ти членного гетероциклілу, арилу, гетероарилу, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл), -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-(3-х - 10-ти членний гетероцикліл), -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-арилу, або -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-гетероарил, вказана група необов'язково заміщена, один або декілька

25 разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним з:

гало-, гідроксил-, ціано-, нітро-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, -N(H)C(=O) $R^8$ , -N( $R^7$ )C(=O) $R^8$ , -N(H)C(=O)NR<sup>8</sup> $R^7$ , -N( $R^7$ )C(=O)NR<sup>8</sup> $R^7$ , -NR<sup>8</sup> $R^7$ , -C(=O)N(H) $R^8$ , -C(=O)NR<sup>8</sup> $R^7$ ,  $R^8$ -S-,  $R^8$ -S(=O)-,  $R^8$ -S(=O)<sub>2</sub>;

30  $R^7$  являє собою атом водню, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл- групу;

або

NR<sup>6</sup> $R^7$  разом являють собою 3-х - 10-ти членну гетероциклільну групу,

яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, галогеном, гідрокси, ціано-, нітро-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл- або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл-;

35  $R^8$  являє собою атом водню, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл- групу;

n являє собою ціле число 0 або 1;

q являє собою ціле число 0, 1 або 2;

40 або їх стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват, або сіль, або їх суміш.

У варіанті здійснення вищевказаних аспектів, винахід стосується сполук формули (I), де:

$R^1$  являє собою арильну групу

- яка заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним з:

45  $R^6$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-,  $R^6$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-,  $R^6$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси)-,  $R^6$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-,  $R^6$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-,  $R^6$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-O-,  $R^6$ -O-, -C(=O) $R^6$ , -C(=O)O- $R^6$ , -OC(=O)- $R^6$ , -N(H)C(=O) $R^6$ , -N( $R^7$ )C(=O) $R^6$ , -N(H)C(=O)NR<sup>6</sup> $R^7$ , -N( $R^7$ )C(=O)NR<sup>6</sup> $R^7$ , -NR<sup>6</sup> $R^7$ , -C(=O)N(H) $R^6$ , -C(=O)NR<sup>6</sup> $R^7$ ,  $R^6$ -S-,  $R^6$ -S(=O)-,  $R^6$ -S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O) $R^6$ , -N( $R^7$ )S(=O) $R^6$ , -S(=O)N(H) $R^6$ , -S(=O)NR<sup>6</sup> $R^7$ , -N(H)S(=O)<sub>2</sub> $R^6$ , -N( $R^7$ )S(=O)<sub>2</sub> $R^6$ , -S(=O)<sub>2</sub>N(H) $R^6$ , -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup> $R^7$ , -S(=O)(=NR<sup>6</sup>) $R^7$ , -S(=O)(=NR<sup>7</sup>) $R^6$ , -N=S(=O)( $R^6$ ) $R^7$ ; i

50 - яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним з:

гало-, гідроксил-, ціано-, нітро-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-,  $R^8$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-,  $R^8$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-,  $R^8$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси)-,  $R^8$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-,  $R^8$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-,  $R^8$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-O-,  $R^8$ -O-, -C(=O) $R^8$ , -C(=O)O- $R^8$ , -OC(=O)- $R^8$ , -N(H)C(=O) $R^8$ , -N( $R^7$ )C(=O) $R^8$ , -N(H)C(=O)NR<sup>8</sup> $R^7$ , -N( $R^7$ )C(=O)NR<sup>8</sup> $R^7$ , -NR<sup>8</sup> $R^7$ , -C(=O)N(H) $R^8$ , -C(=O)NR<sup>8</sup> $R^7$ ,  $R^8$ -S-,  $R^8$ -S(=O)-,  $R^8$ -S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O) $R^8$ , -N( $R^7$ )S(=O) $R^8$ , -S(=O)N(H) $R^8$ , -S(=O)NR<sup>8</sup> $R^7$ , -N(H)S(=O)<sub>2</sub> $R^8$ , -N( $R^7$ )S(=O)<sub>2</sub> $R^8$ , -S(=O)<sub>2</sub>N(H) $R^8$ , -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup> $R^7$ , -S(=O)(=NR<sup>8</sup>) $R^7$ , -S(=O)(=NR<sup>7</sup>) $R^8$ , -N=S(=O)( $R^8$ ) $R^7$ .

60 У варіанті здійснення вищевказаних аспектів, винахід стосується сполук формули (I), де:

$R^2$  являє собою арильну групу або гетероарильну групу, яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним з:

5 гало-, гідроксил-, ціано-, нітро-,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл-, гало- $C_1$ - $C_6$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси-, гало- $C_1$ - $C_6$ -алкокси-, гідрокси- $C_1$ - $C_6$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкіл-, гало- $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкіл-,  $R^8$ - $(C_1$ - $C_6$ -алкіл)-,  $R^8$ -( $CH_2$ ) $_n$ ( $CHOH$ )( $CH_2$ ) $_m$ -,  $R^8$ -( $C_1$ - $C_6$ -алкокси)-,  $R^8$ -( $CH_2$ ) $_n$ ( $CHOH$ )( $CH_2$ ) $_p$ -O-,  $R^8$ -( $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкіл)-,  $R^8$ -( $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкіл)-O-, -O-( $CH_2$ ) $_n$ -C(=O)NR $^8$ R $^7$ ,  $R^8$ -O-, -C(=O)R $^8$ , -C(=O)O-R $^8$ , -OC(=O)-R $^8$ , -N(H)C(=O)R $^8$ , -N(R $^7$ )C(=O)R $^8$ , -N(H)C(=O)NR $^8$ R $^7$ , -N(R $^7$ )C(=O)NR $^8$ R $^7$ , -NR $^8$ R $^7$ , -C(=O)N(H)R $^8$ , -C(=O)NR $^8$ R $^7$ ,  $R^8$ -S-,  $R^8$ -S(=O)-,  $R^8$ -S(=O) $_2$ -, -N(H)S(=O)R $^8$ , -N(R $^7$ )S(=O)R $^8$ , -S(=O)N(H)R $^8$ , -S(=O)NR $^8$ R $^7$ , -N(H)S(=O) $_2$ R $^8$ , -N(R $^7$ )S(=O) $_2$ R $^8$ , -S(=O) $_2$ N(H)R $^8$ , -S(=O) $_2$ NR $^8$ R $^7$ , -S(=O)(=NR $^8$ )R $^7$ , -S(=O)(=NR $^7$ )R $^8$ , -N=S(=O)(R $^8$ )R $^7$ .

У варіанті здійснення вищевказаних аспектів, винахід стосується сполук формули (I), де:

15  $R^3$  являє собою атом водню, атом галогену, гідрокси-, аміно-, ціано-, нітро-,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, гало- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси-, гало- $C_1$ - $C_4$ -алкокси-, гідрокси- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, гало- $C_1$ - $C_4$ -алкокси- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл-,  $C_2$ - $C_6$ -алкініл-, гало- $C_2$ - $C_6$ -алкеніл-, гало- $C_2$ - $C_6$ -алкініл-,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл-, або гало- $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл- групу.

У варіанті здійснення вищевказаних аспектів, винахід стосується сполук формули (I), де:

20  $R^4$  являє собою атом водню, атом галогену, гідрокси-, аміно-, ціано-, нітро-,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, гало- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси-, гало- $C_1$ - $C_4$ -алкокси-, гідрокси- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, гало- $C_1$ - $C_4$ -алкокси- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл-,  $C_2$ - $C_6$ -алкініл-, гало- $C_2$ - $C_6$ -алкеніл-, гало- $C_2$ - $C_6$ -алкініл-,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл-, або гало- $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл- групу.

У варіанті здійснення вищевказаних аспектів, винахід стосується сполук формули (I), де:

$R^5$  являє собою атом водню.

У варіанті здійснення вищевказаних аспектів, винахід стосується сполук формули (I), де:

25  $R^6$  являє собою групу, вибрану з  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкілу, 3-х - 10-ти членного гетероциклілу, арилу, гетероарилу, -( $CH_2$ ) $_q$ -( $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл), -( $CH_2$ ) $_q$ -(3-х - 10-ти членний гетероцикліл), -( $CH_2$ ) $_q$ -арилу, або -( $CH_2$ ) $_q$ -гетероарилу, вказана група необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним з: гало-, гідроксил-, ціано-, нітро-,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл-, гало- $C_1$ - $C_6$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси-, гало- $C_1$ - $C_6$ -алкокси-, гідрокси- $C_1$ - $C_6$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкіл-, гало- $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкіл-,  $R^8$ -( $C_1$ - $C_6$ -алкіл)-,  $R^8$ -( $CH_2$ ) $_n$ ( $CHOH$ )( $CH_2$ ) $_m$ -,  $R^8$ -( $C_1$ - $C_6$ -алкокси)-,  $R^8$ -( $CH_2$ ) $_n$ ( $CHOH$ )( $CH_2$ ) $_p$ -O-,  $R^8$ -( $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкіл)-,  $R^8$ -( $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкіл)-O-, арил-,  $R^8$ -O-, -C(=O)R $^8$ , -C(=O)O-R $^8$ , -OC(=O)-R $^8$ , -N(H)C(=O)R $^8$ , -N(R $^7$ )C(=O)R $^8$ , -N(H)C(=O)NR $^8$ R $^7$ , -N(R $^7$ )C(=O)NR $^8$ R $^7$ , -NR $^8$ R $^7$ , -C(=O)N(H)R $^8$ , -C(=O)NR $^8$ R $^7$ ,  $R^8$ -S-,  $R^8$ -S(=O)-,  $R^8$ -S(=O) $_2$ -, -N(H)S(=O)R $^8$ , -N(R $^7$ )S(=O)R $^8$ , -S(=O)N(H)R $^8$ , -S(=O)NR $^8$ R $^7$ , -N(H)S(=O) $_2$ R $^8$ , -N(R $^7$ )S(=O) $_2$ R $^8$ , -S(=O) $_2$ N(H)R $^8$ , -S(=O) $_2$ NR $^8$ R $^7$ , -S(=O)(=NR $^8$ )R $^7$ , -S(=O)(=NR $^7$ )R $^8$ , -N=S(=O)(R $^8$ )R $^7$ .

У варіанті здійснення вищевказаних аспектів, винахід стосується сполук формули (I), де:

$R^7$  являє собою атом водню,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл-, або  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл- групу.

У варіанті здійснення вищевказаних аспектів, винахід стосується сполук формули (I), де:

40 NR $^6$ R $^7$  разом являють собою 3-х - 10-ти членну гетероциклільную групу, яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, галогеном, гідрокси-, ціано-, нітро-,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл-, гало- $C_1$ - $C_6$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси-, гало- $C_1$ - $C_6$ -алкокси-, гідрокси- $C_1$ - $C_6$ -алкілом,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкіл-, гало- $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкіл-,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл-,  $C_2$ - $C_6$ -алкініл- або  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл-.

У варіанті здійснення вищевказаних аспектів, винахід стосується сполук формули (I), де:

45  $R^8$  являє собою атом водню,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл-, або  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл- групу.

У варіанті здійснення вищевказаних аспектів, винахід стосується сполук формули (I), де:

n, m, або p являють собою, незалежно один від одного, ціле число 0, 1, 2, 3, 4, або 5.

У варіанті здійснення вищевказаних аспектів, винахід стосується сполук формули (I), де:

q являє собою ціле число 0, 1, 2 або 3.

50 У варіанті здійснення вищевказаних аспектів, винахід стосується сполук формули (I), де:

$R^3$  являє собою атом водню, атом галогену, гідрокси-,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, гало- $C_1$ - $C_4$ -алкіл-, або  $C_1$ - $C_4$ -алкокси- групу.

У варіанті здійснення вищевказаних аспектів, винахід стосується сполук формули (I), де:

55  $R^4$  являє собою атом водню, атом галогену,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл-, гало- $C_1$ - $C_6$ -алкіл-, або  $C_1$ - $C_6$ -алкокси- групу.

У варіанті здійснення вищевказаних аспектів, винахід стосується сполук формули (I), де:

n, m, p являють собою, незалежно один від одного, ціле число 0, 1, 2, або 3.

У варіанті здійснення вищевказаних аспектів, винахід стосується сполук формули (I), де:

q являє собою ціле число 0, 1, 2 або 3.

60 У варіанті здійснення вищевказаних аспектів, винахід стосується сполук формули (I), де:

$R^3$  являє собою атом водню.

У варіанті здійснення вищевказаних аспектів, винахід стосується сполук формули (I), де  $R^4$  являє собою атом водню.

У варіанті здійснення вищевказаних аспектів, винахід стосується сполук формули (I), де  $n$  являє собою ціле число 0 або 1.

У варіанті здійснення вищевказаних аспектів, винахід стосується сполук формули (I), де  $m$  являє собою ціле число 0, 1 або 2.

У варіанті здійснення вищевказаних аспектів, винахід стосується сполук формули (I), де  $p$  являє собою ціле число 1 або 2.

У варіанті здійснення вищевказаних аспектів, винахід стосується сполук формули (I), де  $q$  являє собою ціле число 0, 1 або 2.

У варіанті здійснення вищевказаних аспектів, винахід стосується сполук формули (I), де:

$R^1$  являє собою фенільну групу

- яка заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним з:  $R^6$ -( $C_1$ - $C_6$ -алкокси)-,  $R^6$ -O-,  $-C(=O)R^6$ ,  $-C(=O)O-R^6$ ,  $-N(H)C(=O)R^6$ ,  $-N(H)C(=O)NR^6R^7$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-C(=O)N(H)R^6$ ,  $-C(=O)NR^6R^7$ ,  $R^6$ -S-,  $R^6$ -S(=O) $_2$ -,  $-N(H)S(=O)_2R^6$ ,  $-S(=O)_2N(H)R^6$ , і

- яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним з:

гало-, гідроксил-, нітро-,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси-, гідрокси- $C_1$ - $C_6$ -алкіл-,  $-N(H)C(=O)R^8$ ,  $-N(H)C(=O)NR^8R^7$ ,  $-C(=O)N(H)R^8$ ,  $-N(H)S(=O)_2R^8$ .

У варіанті здійснення вищевказаних аспектів, винахід стосується сполук формули (I), де:

$R^2$  являє собою арильну групу або піридинільну групу,

яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним з:

гало-, ціано-, нітро-,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл-, гало- $C_1$ - $C_6$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси-, гало- $C_1$ - $C_6$ -алкокси-,  $-O-(CH_2)_n-C(=O)NR^8R^7$ ,  $-C(=O)N(H)R^8$ ,  $-C(=O)NR^8R^7$ ,  $R^8$ -S-,  $R^8$ -S(=O)-,  $R^8$ -S(=O) $_2$ -,  $-N(H)S(=O)R^8$ ,  $-N(R^7)S(=O)R^8$ ,  $-S(=O)N(H)R^8$ ,  $-S(=O)NR^8R^7$ ,  $-S(=O)_2N(H)R^8$ ,  $-S(=O)_2NR^8R^7$ .

У варіанті здійснення вищевказаних аспектів, винахід стосується сполук формули (I), де:

$R^2$  являє собою фенільну групу або піридинільну групу,

яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним з:

гало-, ціано-, нітро-,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл-, гало- $C_1$ - $C_6$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси-, гало- $C_1$ - $C_6$ -алкокси-,  $-O-(CH_2)_n-C(=O)NR^8R^7$ ,  $-C(=O)N(H)R^8$ ,  $-C(=O)NR^8R^7$ ,  $R^8$ -S-,  $R^8$ -S(=O)-,  $R^8$ -S(=O) $_2$ -,  $-N(H)S(=O)R^8$ ,  $-N(R^7)S(=O)R^8$ ,  $-S(=O)N(H)R^8$ ,  $-S(=O)NR^8R^7$ ,  $-S(=O)_2N(H)R^8$ ,  $-S(=O)_2NR^8R^7$ .

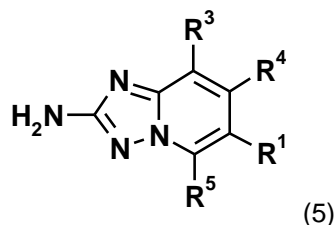
Мається на увазі, що даний винахід стосується будь-якої підкомбінації в межах будь-якого варіанту здійснення даного винаходу сполук загальної формули (I), вище.

Ще більш переважно, даний винахід охоплює сполуки загальної формули (I), які описані в розділі прикладів даного тексту нижче.

Відповідно до іншого аспекту, даний винахід охоплює способи одержання сполук згідно із даним винаходом, вказані способи включають стадії, як описано в експериментальному розділі в даній заявці.

Відповідно до подальшого аспекту, даний винахід охоплює проміжні сполуки, які придатні для одержання сполук даного винаходу загальної формули (I), особливо в способі, описаному в даній заявці. Особливо, даний винахід охоплює:

а) сполуки загальної формули (5):

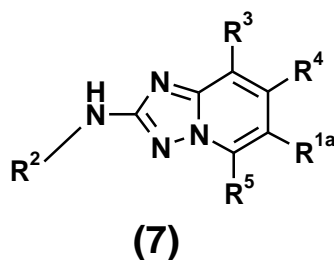


у якій  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , і  $R^5$  мають значення, як визначено для сполуки загальної формули (I) відповідно до даного винаходу, як визначено в пунктах формули винаходу,

або їх стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват, або сіль, або їх суміш;

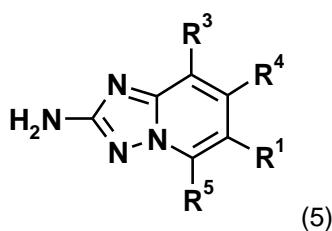
і

б) сполуки загальної формули (7):

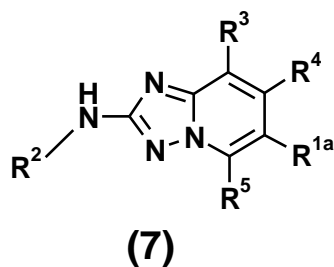


у якій  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , і  $R^5$  мають значення, як визначено для сполуки загальної формули (I) відповідно до даного винаходу, як визначено в пунктах формули винаходу, і  $R^{1a}$  являє собою арильну групу, з якою зв'язаний  $-NH_2$  замісник.

Відповідно до ще іншого аспекту, даний винахід охоплює застосування проміжних сполук:  
а) загальної формули (5):



у якій  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , і  $R^5$  мають значення, як визначено для сполуки загальної формули (I) відповідно до даного винаходу, як визначено в пунктах формули винаходу,  
або  
b) загальної формули (7):



у якій  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , і  $R^5$  мають значення, як визначено для сполуки загальної формули (I) згідно із даним винаходом, як визначено в пунктах формули винаходу, і  $R^{1a}$  являє собою арильну групу, з якою зв'язаний  $-NH_2$  замісник,

для приготування сполук загальної формули (I) відповідно до даного винаходу, як визначено в пунктах формули винаходу.

Експериментальний розділ

У наступній таблиці перераховані скорочення, використовувані в цьому абзаці, і в розділі прикладів. Утворені піки ЯМР вказані, як вони з'являються в спектрі, можливі ефекти вищого порядку не розглядалися.

Скорочення	Значення
Ac	Ацетил
BINAP	2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил
Boc	трет-бутилоксикарбоніл
Br	Широкий
c-	Цикло-
D	Дублет
Dd	дублет дублетів
DXM	Дихлорметан
DMAP	N,N-диметилпіридин-4-амін
DME	1,2-диметоксіетан
DIPEA	N,N-діізопропілетиламін



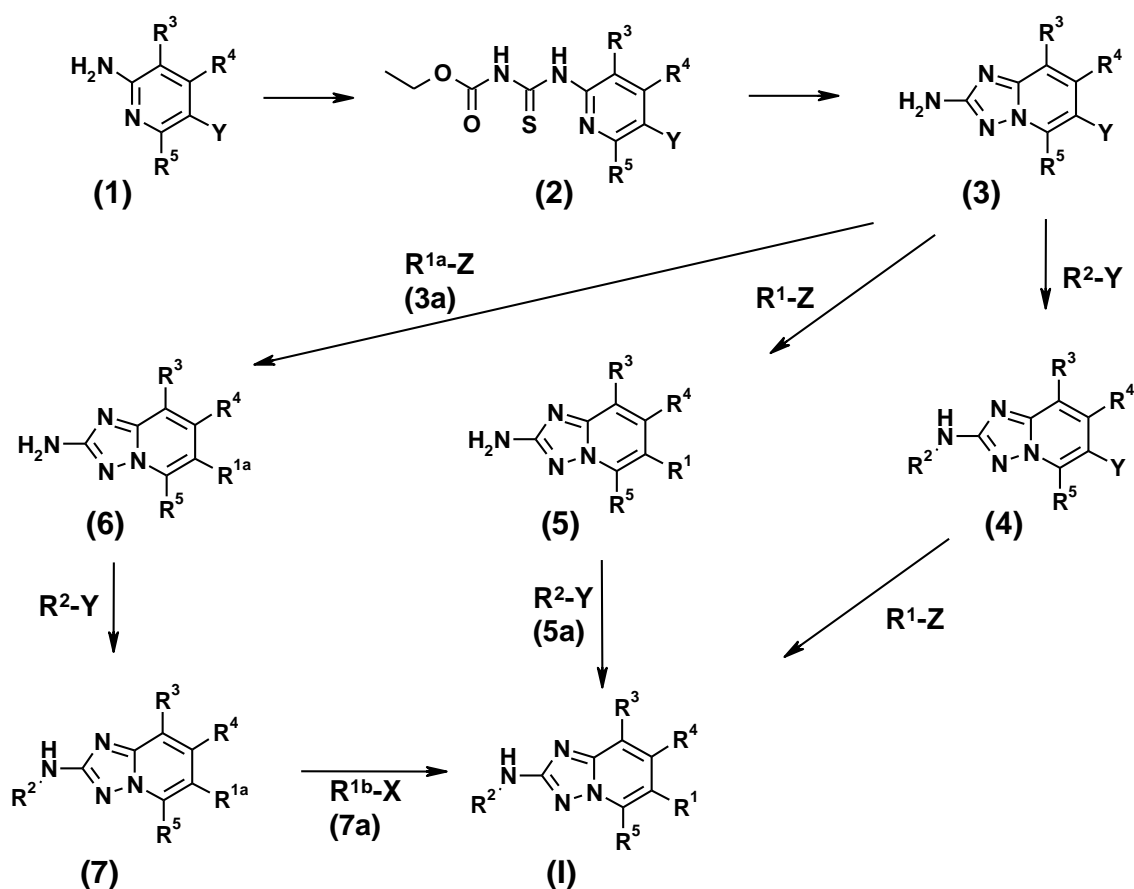
ДМФА	N,N-диметилформамід
ДМСО	Диметилсульфоксид
Dppf	1,1'-біс(ди-фенілфосфіно)фероцен
Екв	Еквівалент
ESI	Електророзпилювальна іонізація
HATU	N-[(диметиламіно)(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-3-ілокси)метилєн]-N-метилметанаміній гексафторфосфат
Основа Хуніга	N,N-діізопропілетиламін
LiHMDS	біс(триметилсиліл)амід літію (альтернативна назва: гексаметилдисилазид літію)
M	Мультиплет
$t_{пл}$	точка плавлення в °C
МС	мас спектрометрія
МВ	Молекулярна вага
NaOtBu	трет-бутилат натрію; 2-метилпропан-2-олат натрію
NMP	N-метилпіролідінон
ЯМР	Спектроскопія ядерного магнітного резонансу: хімічні зсуви ( $\delta$ ) представлені в част. на млн..
$PdCl_2(PPh_3)_2$	Дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II)
$Pd(dba)_2$	Комплекс біс-(добензиліденацетон)-паладій (0)
$Pd_2(dba)_3$	Комплекс трис-(добензиліденацетон)-дипаладій (0)-хлороформ
$Pd(dppf)Cl_2$	Дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій (II)
$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$	Аддукт дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій (II) дихлорметан
$PPh_3$	Трифенілфосфін
$P(oTol)_3$	три-о-толілфосфін
Q	Квартет
Quin	Квінтось
Rac	Рацемічний
КТ	Кімнатна температура
к.т.	Кімнатна температура
RT	Час утримання у хвиликах
S	Синглет
Sept	Септет
T	Триплет
TBTU	N-[(1H-бензотриазол-1-ілокси)(диметиламіно)метилєн]-N-метилметанаміній тетрафторборат
TEA	Триетиламін
TFA	трифтороцтова кислота
ТГФ	Тетрагідрофуран
Ts	Пара толуолсульфоніл; (тозил)
НЕРХ	надефективна рідинна хроматографія

Схеми й процедури, описані нижче, ілюструють загальні шляхи синтезу для сполук загальної формули (I) згідно з винаходом і не призначені для обмеження. Для фахівця в даній галузі техніки очевидно, що порядок перетворень, як пояснюється на схемах, можна модифікувати різними шляхами. Таким чином, порядок перетворень, який ілюструється на схемах, не призначений для обмеження. Додатково, можна здійснювати взаємне перетворення будь-яких замісників,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  або  $R^8$  перед і/або після проілюстрованих перетворень. Ці модифікації можуть бути такими, як введення захисних груп, відщеплення захисних груп, відновлення або окиснення функціональних груп, галогенування, металування, заміщення або інші реакції, відомі фахівцям в даній галузі техніки. Ці перетворення включають перетворення, які вводять функціональну групу, що надає можливість подальшого взаємного перетворення замісників. Підходящі захисні групи і їх введення й відщеплення добре відомо фахівцям в даній галузі техніки (див, наприклад, T.W. Greene і P.G.M. Wuts в Protective Groups in Organic Synthesis, 3-тє вид., Wiley 1999). Специфічні приклади описані в наступних абзацах.

Перша схема реакцій представлена нижче:

Синтез сполук загальної формули (I) відповідно до даного винаходу

Схема 1



де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  мають значення, вказані у визначеннях і в пунктах формули винаходу,  $Y$  являє собою атом галогену, як визначено вище, і  $Z$  являє собою підходящу функціональну групу, за допомогою якої  $R^1$   $R^1-Z$  сполуки може бути зв'язаний, за допомогою реакції сполучення, на  $Y$ -несучому атомі вуглецю сполуки (4), у такий спосіб замінюючи вказаний  $Y$  на вказаний  $R^1$  компонент. Багато арил галогенідів формули  $R^2-Y$  можуть бути отримані комерційно. Реагентами загальної структури  $R^{1a}-Z$  і  $R^1-Z$  можуть бути, наприклад, арил боронові кислоти або арил боронові ефіри. Багато таких реагентів загальних структур  $R^{1a}-Z$  і  $R^1-Z$  також є комерційно доступними. Реагентами загальних структур  $R^{1a}-Z$  і  $R^1-Z$  можуть бути приготовлені з арил галогенідів [див., наприклад, K.L. Billingslay, T.E. Barde, S.L. Buchwald, *Angew. Chem.* 2007, 119, 5455 або T. Graening, *Nachrichten aus der Chemie*, Jan 2009, 57, 34].

$R^{1a}$  може бути перетворений в  $R^1$  за одну або декілька стадій. Типово,  $R^{1a}$  може являти собою захищений арил-амін, особливо -арил-NH-Вос, або арил-карбонову кислоту, [-арил-C(O)OH] або складний ефір -арил-карбонової кислоти [-арил-C(O)O-алкіл]. Наприклад, якщо  $R^{1a}$  являє собою арильну групу, з якої  $-NH_2$  замісник зв'язаний, то може бути можливою взаємодія зі сполукою загальної формули  $R^{1b}-X$  (7a), у якій  $R^{1b}$  представляє собою  $-C(=O)R^6$ ,  $-C(=O)NR^6R^7$ ,  $-S(=O)R^6$ , або  $-S(=O)_2R^6$ , ( $R^6$  і  $R^7$  має значення, як вказано для сполук загальної формули (I) відповідно до даного винаходу, як визначено в пунктах формули винаходу), і  $X$  представляє собою підходящу функціональну групу (наприклад,  $-OH$ ,  $-O-C_1-C_6$ -алкільну групу, або атом галогену), за допомогою якої  $R^{1b}$   $R^{1b}-X$  сполуки (7a) може бути зв'язаний, за допомогою реакції сполучення, такої як реакція амідного сполучення, наприклад, на  $-NH_2$  замісник, зв'язаний з арильною групою  $R^{1a}$  сполуки (7), у такий спосіб замінюючи вказаний  $X$  на вказаний  $R^{1a}$ , у такий спосіб забезпечуючи сполуку загальної формули (I) відповідно до даного винаходу, у якій  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , і  $R^5$  мають значення, як визначено в пунктах формули винаходу.

Сполуки загальної формули (I) можуть бути синтезовані відповідно до процедур, представлених на схемі 1.

Для фахівця в даній галузі техніки буде зрозуміло, що існує багато прецедентних методів для синтезу підходящих 3,4,6-заміщених 5-гало-піридин-2-іламінів загальної формули (1); деякі 3,4,6-заміщені 5-гало-піридин-2-іламіни можуть бути отримані комерційно.

Підходяще заміщений проміжний 5-гало-піридин-2-іламін загальної формули (1) перетворюють у відповідну проміжну сполуку загальної формули (2) шляхом реакції з підходящим оксикарбонілізотіоціанатом, таким як, наприклад, етоксикарбонілізотіоціанат, при температурах в інтервалі від кімнатної температури до точки кипіння розчинника, переважно при кімнатній температурі [див., наприклад, M. Nettekoven, B. Püllmann, S. Schmitt, Synthesis 2003, 1643 - 1652].

Проміжні сполуки загальної формули (2) можуть бути перетворені в 6- проміжні гало-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іламінові сполуки загальної формули (3) шляхом взаємодії з підходящим реагентом, наприклад, гідрохлоридом гідроксиламіну, у присутності підходящої основи, такої як, наприклад, DIPEA у підходящій системі розчинників, такої як, наприклад, метанол, етанол, 1-пропанол, 2-пропанол або сумішах цих розчинників при підвищених температурах, наприклад, 60 °C. [см., наприклад, M. Nettekoven, B. Püllmann, S. Schmitt, Synthesis 2003, 1643 - 1652].

Проміжні сполуки загальної формули (3) можна піддавати реакції з підходящими арил галогенідами, переважно арил бромідами, у присутності підходящої основи, такої як, наприклад, NaOtBu або карбонат цезію, й підходящої системи каталізатор/ліганд, такої як, наприклад, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/rac-BINAP у підходящому розчиннику, такому як ТГФ, толуол, DME, або NMP, або сумішах цих розчинників при температурах в інтервалі від кімнатної температури до 200 °C, одержуючи сполуки загальної формули (4). Для фахівця в даній галузі техніки буде зрозумілим, що належний вибір умов реакції, таких як температура, вибір розчинника й системи каталізаторів є вирішальним для кращої дериватизації на аміно групі проміжних сполук загальної формули (3). Проміжні сполуки загальної формули (4) можуть бути перетворені в сполуки загальної формули (I) шляхом взаємодії з підходящим реагентом, таким як, наприклад, похідне боронової кислоти в присутності підходящої системи каталізаторів, таких як, наприклад, Pd(OAc)<sub>2</sub> і P(oTol)<sub>3</sub>, або PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> і PPh<sub>3</sub> і підходящої основи, такої як, наприклад, водний карбонат калію в підходящому розчиннику, такому як, наприклад, ТГФ, DME, етанол або 1-пропанол або сумішах цих розчинників при температурах в інтервалі від кімнатної температури до 200 °C, переважно точці кипіння використовуваного розчинника.

В альтернативному шляху для синтезу сполук загальної формули (I), проміжні сполуки загальної формули (3) можна піддавати реакції з підходящим реагентом, таким як, наприклад, похідне боронової кислоти, у присутності підходящої системи каталізаторів, таких як, наприклад, Pd(OAc)<sub>2</sub> і P(oTol)<sub>3</sub>, або PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> і PPh<sub>3</sub> і підходящої основи, такої як, наприклад, водний карбонат калію в підходящому розчиннику, такому як, наприклад, ТГФ, DME, етанол або 1-пропанол або сумішах цих розчинників при температурах в інтервалі від кімнатної температури до 200 °C, переважно точці кипіння використовуваного розчинника для забезпечення проміжних сполук загальної формули (5).

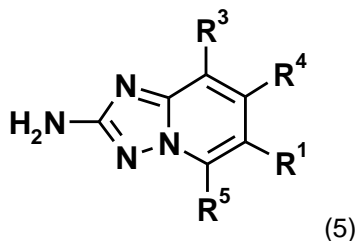
Проміжні сполуки загальної формули (5) можуть бути перетворені в сполуки загальної формули (I) шляхом взаємодії з підходящими арил галогенідами, формули (5a), як визначено в даній заявці, переважно арил бромідами, або арил трифторметилсульфонатами або арил нафторбутилсульфонатами, наприклад, необов'язково в присутності підходящої основи, такої як, наприклад, NaOtBu або карбонат цезію, й підходящої системи каталізатор/ліганд, такої як, наприклад, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/rac-BINAP у підходящому розчиннику, такому як, наприклад, ТГФ, толуол, DME, або NMP, або сумішах цих розчинників при температурах в інтервалі від кімнатної температури до 200 °C.

Також, як презентовано на схемі 1, існує додатковий альтернативний шлях для синтезу сполук загальної формули (I): Проміжні сполуки загальної формули (3) можуть бути перетворені в проміжні сполуки загальної формули (6) за допомогою реакції сполучення, як описано вище для синтезу проміжної сполуки загальної формули (5), у такий спосіб заміняючи вказаний Y на вказаний R<sup>1a</sup> компонент.

Проміжні сполуки загальної формули (6) згодом можуть бути перетворені в проміжні сполуки загальної формули (7) за допомогою реакції сполучення, як описано вище для синтезу проміжних сполук загальної формули (4).

Проміжні сполуки загальної формули (7) згодом можуть бути перетворені в сполуки загальної формули (I) за допомогою одного або декількох подальших перетворень. Вони можуть включати модифікації, такі як відщеплення захисних груп, відновлення або окиснення функціональних груп, галегенування, металування, заміщення або інші реакції, відомі для фахівця в даній галузі техніки, наприклад, утворення амідного зв'язку, утворення сечовини, або утворення сульфонаміду.

У варіанті здійснення, даний винахід стосується способу приготування сполук загальної формули (I) відповідно до даного винаходу, як визначено в пунктах формули винаходу, у якому проміжна сполука загальної формули (5):



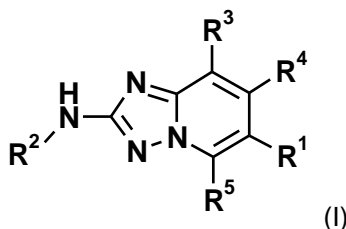
у якій  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , і  $R^5$  мають значення, як визначено для сполук загальної формули (I) відповідно до даного винаходу, як визначено в пунктах формули винаходу,

представляє можливість реакції з арил галогенідом загальної формули (5a):

$R^2$ -Y (5a)

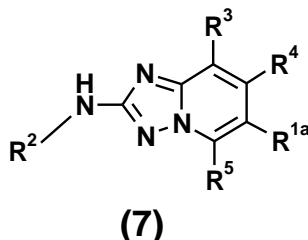
у якій  $R^2$  має значення, як визначено для сполук загальної формули (I) відповідно до даного винаходу, як визначено в пунктах формули винаходу й Y являє собою атом галогену,

у такий спосіб забезпечуючи сполуку загальної формули (I):



у якій  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , і  $R^5$  мають значення, як визначено в пунктах формули винаходу.

В іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується способу одержання сполук загальної формули (I) відповідно до даного винаходу, як визначено в пунктах формули винаходу, у якому проміжна сполука загальної формули (7):



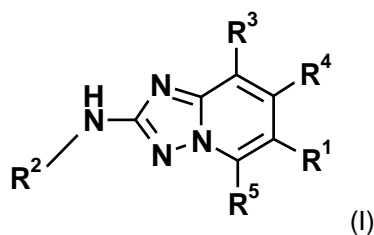
у якій  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , і  $R^5$  мають значення, як визначено для сполук загальної формули (I) відповідно до даного винаходу, як визначено в пунктах формули винаходу, і  $R^{1a}$  являє собою арильну групу, з якою зв'язаний  $-NH_2$  замісник,

представляє можливість реакції зі сполукою загальної формули:

$R^{1b}$ -X (7a)

у якій  $R^{1b}$  представляє собою  $-C(=O)R^6$ ,  $-C(=O)NR^6R^7$ ,  $-S(=O)R^6$ , або  $-S(=O)_2R^6$ , ( $R^6$  і  $R^7$  має значення, як вказано для сполук згідно із даним винаходом, як визначено в пунктах формули винаходу), і X представляє собою підходящу функціональну групу (наприклад,  $-OH$ ,  $-O-C_1-C_6$ -алкільну групу, або атом галогену), за допомогою якої  $R^{1b}$   $R^{1b}$ -X сполуки (7a) може бути зв'язаний, за допомогою реакції сполучення, такої як реакція амідного сполучення, наприклад, на  $-NH_2$  заміснику, зв'язаним з арильною групою  $R^{1a}$  сполуки (7), у такий спосіб заміняючи вказаний X на вказаний  $R^{1a}$ ,

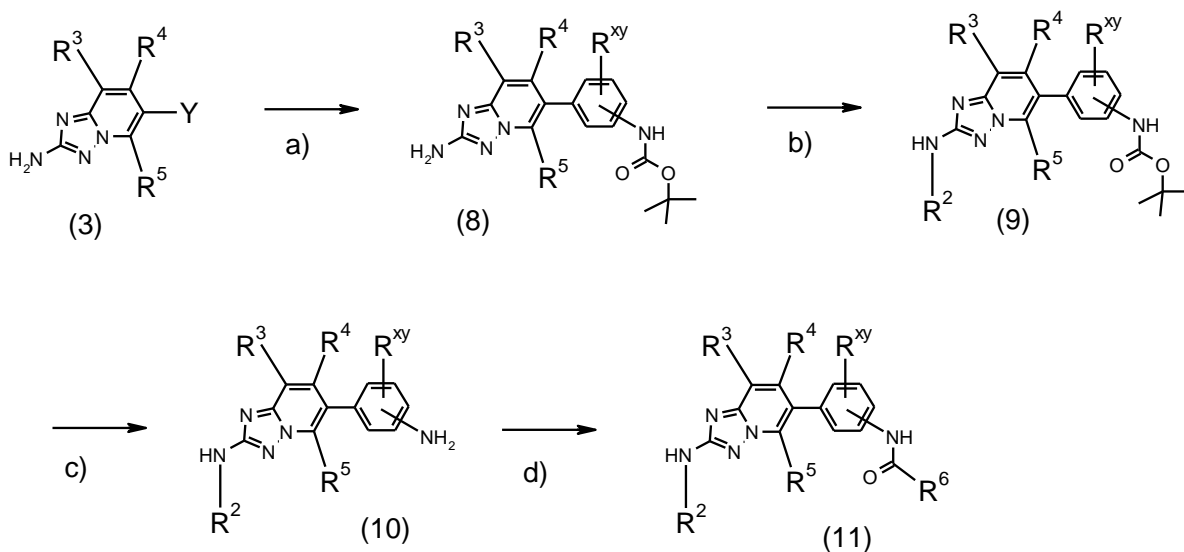
у такий спосіб забезпечуючи сполуку загальної формули (I):



у якій  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , і  $R^5$  мають значення, як визначено для сполук загальної формули (I) відповідно до даного винаходу, як визначено в пунктах формули винаходу.

5 Кожна зі схем 2 – 7, нижче, ілюструють специфічні перетворення для синтезу деяких вибраних сполук відповідно до загальної формули (I).

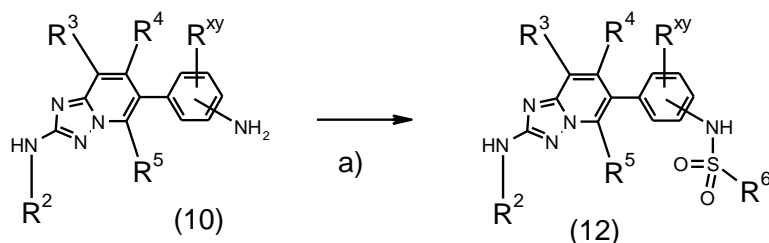
Схема 2: Синтез сполук загальної формули (11)



10 Схема 2: Синтез сполук загальної формули (11), де  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  і  $R^6$  мають значення, вказані у визначеннях і в пунктах формули винаходу. Y являє собою галоген, як визначено у визначеннях.  $R^{xy}$  являє собою галоген, гідрокси або  $C_1$ - $C_6$ -алкіл. а) реакція сполучення, використовуючи умови, як описано вище для синтезу проміжних сполук загальної формули (5);

15 б) реакція сполучення, використовуючи умови, як описано вище для синтезу проміжних сполук загальної формули (4); с) видалення Вос-захисної групи, використовуючи умови, відомі фахівцеві в даній галузі техніки (див., наприклад, T.W. Greene і P.G.M. Wuts в Protective Groups in Organic Synthesis, 3-тє видання, Wiley 1999); д) Умови для утворення амідного зв'язку, наприклад, використовуючи сполучні реагенти, такі як HATU або TBTU і основу, таку як карбонат калію або DIPEA в інертному розчиннику, такому як ТГФ, ДМФА, ДХМ або NMP.

20 Схема 3: Синтез сполук загальної формули (12)



25 Схема 3: Синтез сполук загальної формули (12), де  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  і  $R^6$  мають значення, вказані у визначеннях і в пунктах формули винаходу.  $R^{xy}$  являє собою галоген, гідрокси або  $C_1$ - $C_6$ -алкіл. а) Умови для утворення сульфонаміду, наприклад, використовуючи сульфоніл хлорид і основу, таку як DIPEA в інертному розчиннику, такому як, наприклад, ТГФ, ДМФА, ДХМ або NMP при температурах в інтервалі від кімнатної температури до 70 °C.

30 Схема 4: Синтез сполук загальної формули (13)

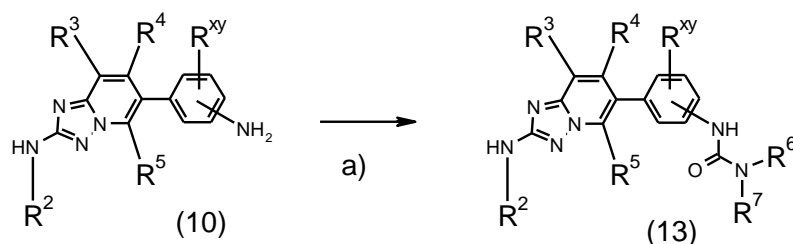


Схема 4: Синтез сполук загальної формули (13), де  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  і  $R^7$  мають значення, вказані у визначеннях і в пунктах формули винаходу.  $R^{xy}$  являє собою галоген, гідрокси або  $C_1$ - $C_6$ -алкіл. а) Умови для утворення сечовини, наприклад, використовуючи ізоціанат в інертному розчиннику, такому як, наприклад, ТГФ, ДМФА, ДХМ або NMP при температурах в інтервалі від кімнатної температури до 70 °С. Альтернативно, можна використовувати двостадійну процедуру, яка включає реакцію 4-Нітрофеніл хлороформіату в інертному розчиннику, такому як, наприклад, ТГФ або ДХМ і основі, такий як піридин, при температурах в інтервалі від 0 °С до кімнатної температури, з наступної реакції з аміном в інертному розчиннику, такому як ТГФ або ДХМ при температурах в інтервалі від 0 °С до 40 °С.

Схема 5: Синтез сполук загальної формули (15)

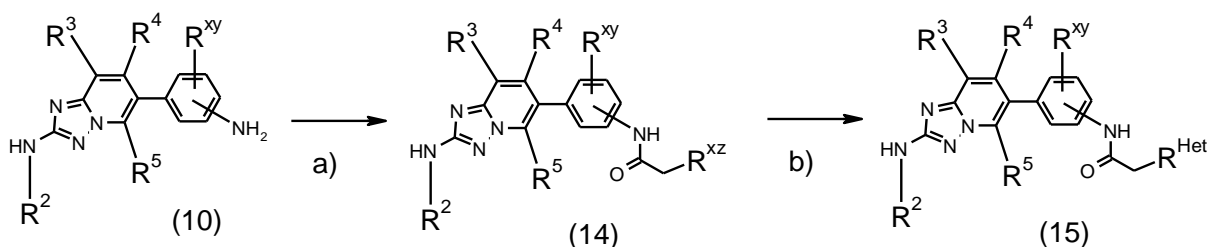
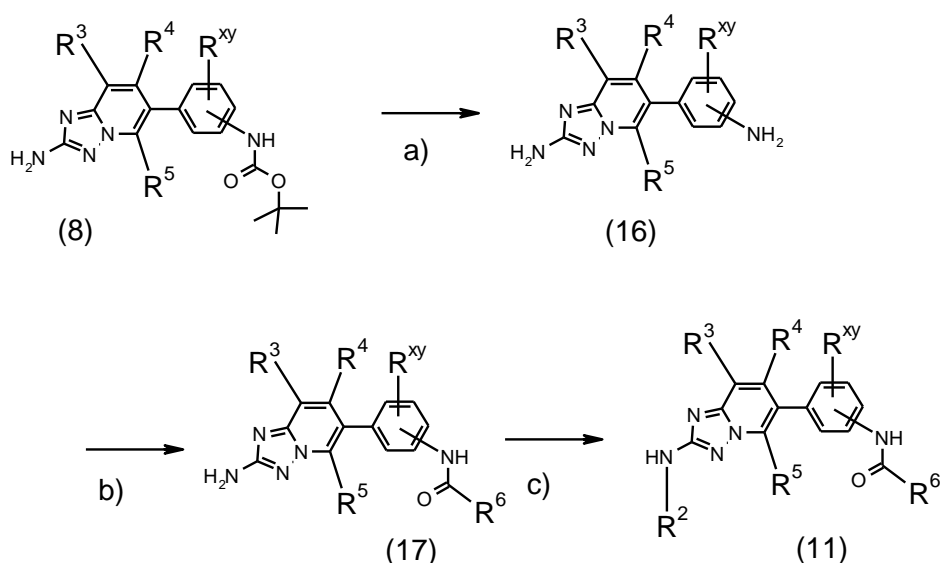


Схема 5: Синтез сполук загальної формули (15), де  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , і  $R^5$  мають значення, вказані у визначеннях і в пунктах формули винаходу.  $R^{xy}$  являє собою галоген, гідрокси або  $C_1$ - $C_6$ -алкіл.  $R^{xz}$  являє собою групу, яка вилучається, наприклад, галоген.  $R^{het}$  являє собою 3-х - 10-ти членний гетероцикліл, як визначено вище. а) Умови для утворення амідного зв'язку, наприклад, використовуючи сполучні реагенти, такі як, наприклад, HATU або TBTU і основу, таку як, наприклад, карбонат калію або DIPEA в інертному розчиннику, такому як, наприклад, ТГФ, ДМФА, ДХМ або NMP. Альтернативно, можна використовувати хлорангідрид кислоти й основу, таку як, наприклад, піридин, в інертному розчиннику, такому як, наприклад, ТГФ або ДХМ. б) Реакція з гетероциклічним аміном, таким як, наприклад, піперидин, у полярному розчиннику, такому як, наприклад, ДМФА або NMP, використовуючи основу, таку як, наприклад, карбонат калію й необов'язково використовуючи каталітичну кількість йодиду калію.

Схема 6: Синтез сполук загальної формули (11)



- 5       Схема 6: Синтез сполук загальної формули (11), де  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  і  $R^6$  мають значення, вказані у визначеннях і в пунктах формули винаходу.  $R^{xy}$  являє собою галоген, гідрокси або  $C_1$ - $C_6$ -алкіл. а) видалення Вос-захисної групи, використовуючи умови, відомі фахівцям в даній галузі техніки (див., наприклад, T.W. Greene і P.G.M. Wuts в *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3-тє видання, Wiley 1999); б) умови для утворення амідного зв'язку, наприклад, використовуючи сполучні реагенти, такі як, наприклад, HATU або TBTU і основу, таку як, наприклад, карбонат калію або DIPEA в інертному розчиннику, такому як, наприклад, ТГФ, ДМФА, ДХМ або NMP; в) реакція сполучення, використовуючи умови, як описано вище для синтезу проміжних сполук загальної формули (4).
- 10

Схема 7: Синтез сполук загальної формули (22)

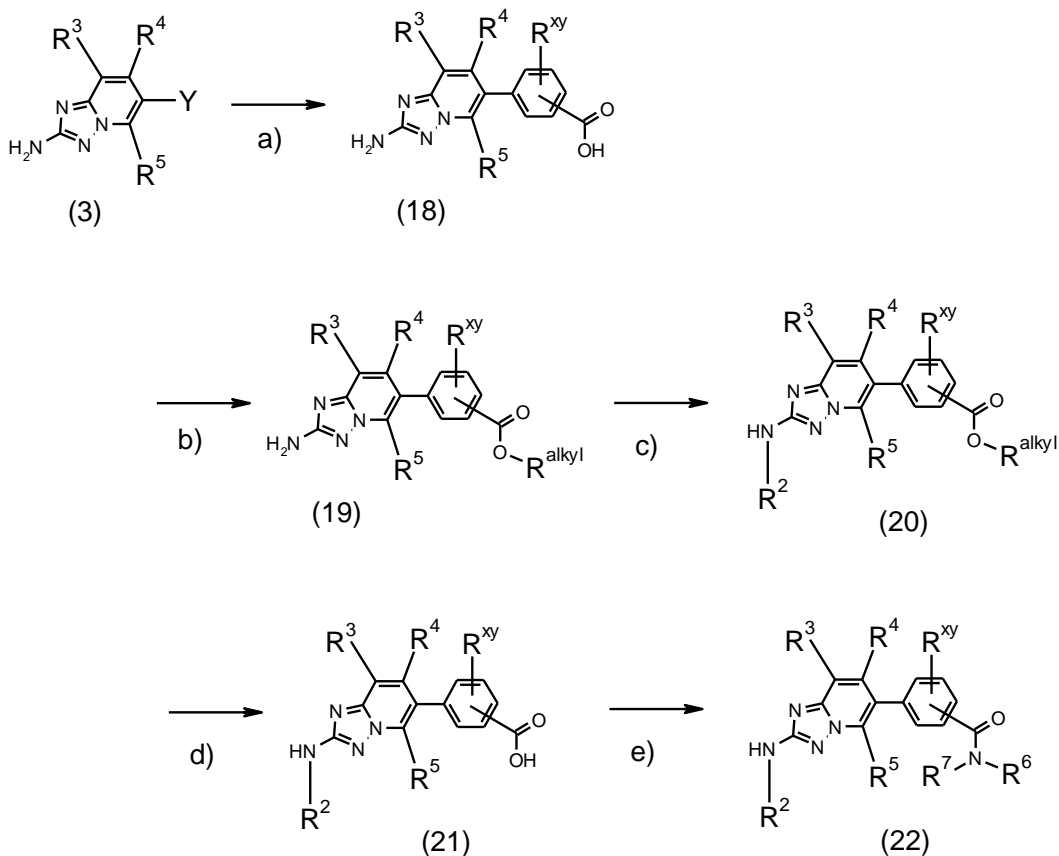


Схема 7: Синтез сполук загальної формули (21), де  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  і  $R^7$  мають значення, вказані у визначеннях і в пунктах формули винаходу.  $R^{xy}$  являє собою галоген, гідрокси або  $C_1$ - $C_6$ -алкіл.  $R^{алкіл}$  являє собою  $C_1$ - $C_6$ -алкіл. а) реакція сполучення, використовуючи умови, як описано вище для синтезу проміжних сполук загальної формули (5); б) утворення складного ефіру, використовуючи умови, відомі фахівцям в даній галузі техніки (див., наприклад, T.W. Greene і P.G.M. Wuts в *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3-тє видання, Wiley 1999), наприклад, використовуючи тіоніл хлорид у підходящому спирті при температурах в інтервалі від кімнатної температури до 100 °C; в) реакція сполучення, використовуючи умови, як описано вище для синтезу проміжних сполук загальної формули (4); г) гідроліз для складного ефіру, використовуючи умови, відомі фахівцям в даній галузі техніки (див., наприклад, T.W. Greene і P.G.M. Wuts в *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3-тє видання, Wiley 1999), наприклад, гідроксид натрію в суміші ТГФ, метанол вода при к.т.; е) умови для утворення амідного зв'язку, наприклад, використовуючи сполучні реагенти, такі як, наприклад, HATU або TBTU і основу, таку як, наприклад, карбонат калію або DIPEA в інертному розчиннику, такому як, наприклад, ТГФ, ДМФА, ДХМ або NMP.

Сполуки й проміжні сполуки, отримані відповідно до методів згідно з винаходом, можуть потребувати очищення. Очищення органічних сполук добре відомо фахівцям в даній галузі техніки й існує декілька шляхів очищення тієї самої сполуки. У деяких випадках, може бути відсутня необхідність очищення. У деяких випадках, сполуки можуть бути очищені шляхом кристалізації. У деяких випадках, домішки можуть бути вилучені, використовуючи підходящий розчинник. У деяких випадках, сполуки можуть бути очищені шляхом хроматографії, особливо флеш-хроматографії, використовуючи, наприклад, попередньо упаковані силікагелеві картриджі, наприклад, від Separtis, такі як Isolute® Flash силікагель (хроматографія на силікагелі) або Isolute® Flash NH2 силікагель (амінофазна хроматографія на силікагелі) у комбінації з підходящою хроматографічною системою, такою як Flashmaster II (Separtis) або Isolera система (Biotage) і елюенти, такі як, наприклад, градієнти гексан/етилацетат або ДХМ/метанол. У деяких випадках, сполуки можуть бути очищені шляхом препаративної ВЕРХ, використовуючи, наприклад, автоматичний очисник Waters, обладнаний детектором на діодній матриці та/або он-лайн мас-спектрометром електророзпилювальної іонізації в комбінації з підходящою попередньо упакованою колонкою із оберненою фазою й елюантами, такими як, наприклад, градієнти води й ацетонітрилу, які можуть містити допоміжні речовини, такі як трифтороцтова кислота, мурашина кислота або водний аміак.

Аналітичну ВЕРХ-МС здійснювали в такий спосіб:

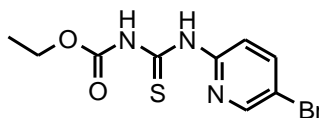
Метод А: Система: ВЕРХ Acquity (Waters) з PDA детектором і Waters ZQ мас спектрометр; Колонка: Acquity BEH C18 1,7 мкм 2,1x50 мм; Температура: 60 °C; Розчинник А: Вода + 0,1 % мурашина кислота; Розчинник В: ацетонітрил; Градієнт: 99 % А → 1 % А (1,6 хв.) → 1 % А (0,4 хв.); Потік: 0,8 мл/хв.; об'єм, Що Вводиться: 1,0 мкл (0,1 мг-1 мл/мл концентрації зразка); Виявлення: PDA діапазон сканування 210-400 нм – Fixed і ESI (+), діапазон сканування 170-800 m/z.

Назви сполук створювали за допомогою ACD/Name Batch версія 1200 або ACD/Name Batch версія 12.01. Назви сполук у табличному форматі створювали за допомогою ACD/Name Batch версія 12.00.

Синтез проміжних сполук

Проміжний приклад Пром1.1

Етил [(5-бромпіридин-2-іл)карбаматіол]карбамат



Етоксикарбонілізотіоціанат (16,7 г) додавали до перемішаного розчину 2-аміно-5-бромпіридину (20 г) у діоксані (200 мл). Суміш перемішували протягом 2 годин при к.т. Осаджувалася біла тверда речовина. Додавали гексан (20 мл) і білу тверду речовину збирали шляхом фільтрації.

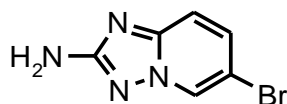
Вихід: 30,4 г вказаної в заголовку сполуки.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [част. на млн.] = 1,22 (t, 3H), 4,19 (q, 2H), 8,08 (dd, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,57 (br. d, 1H), 11,37 - 12,35 (m, 2H).

Проміжний приклад Пром1.2

6-бром[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-2-амін





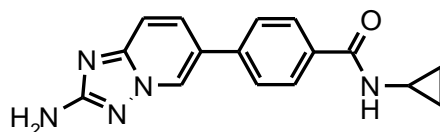
Гідроксиламонійхлорид (39,8 г) суспендували в метанолі (200 мл) і етанолі (190 мл) і додавали основу Хуніга (59 мл) при к.т. Суміш нагрівали до 60 °С, додавали порціями Пром1.1 (30 г), і суміш перемішували при 60 °С протягом 2 годин. Розчинник видаляли у вакуумі й додавали воду (150 мл). Тверду речовину збирали шляхом фільтрації й промивали водою й висушували у вакуумі.

Вихід: 19,3 г вказаної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 6,10 (s, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H).

Проміжний приклад Пром2.1

4-(2-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-N-циклопропіл-бензамід

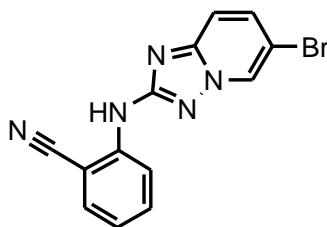


До перемішуваного розчину 426 мг (2 ммоль) Пром1.2 у ТГФ (30 мл) додавали 615 мг (3 ммоль, 1,5 екв.) [4-[(циклопропіламіно)карбоніл]феніл]-боронової кислоти, 163 мг (0,2 ммоль, 0,1 екв.) Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> і 6 мл розчину карбонату калію (1М у воді, 3 екв.) при кімнатній температурі в мікрохвильовому реакторі. Розчин нагрівали до 150 °С протягом 120 хвилин під впливом мікрохвильового опромінення. Після охолодження, розчин фільтрували й очищали шляхом препаративної ВЕРХ із оберненою фазою, одержуючи 49,9 мг (8,5 %) вказаної в заголовку сполуки.

НЕРХ-МС: RT = 0,69 хв.; m/z (ES<sup>+</sup>) 294,3 [MН<sup>+</sup>]; необхідна МВ = 293,3.

Проміжний приклад Пром3.1

(6-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)-о-ціанофеніл-амін



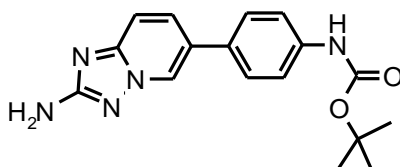
До перемішуваного розчину 213 мг (1 ммоль) Пром1.2 у ТГФ (2,5 мл) додавали 364 мг (2 ммоль, 2 екв.) 2-Бромбензонітрилу, 183 мг (0,2 ммоль, 0,2 екв.) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 374 мг (0,6 ммоль, 0,6 екв.) гас-BINAP і 240 мг (2,5 ммоль, 2,5 екв.) NaOtBu при кімнатній температурі в мікрохвильовому реакторі. Розчин нагрівали до 150 °С протягом 50 хвилин під впливом мікрохвильового опромінення. Після охолодження, розчин фільтрували й упарювали. При наступному очищенні шляхом препаративної ВЕРХ із оберненою фазою одержували 186 мг (59 %) вказаної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО): δ = 9,56 (1H, s), 9,16 (1H, s), 7,91 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,62 (1H, dd), 7,54 (1H, d), 7,15 (1H, dd) част. на млн..

НЕРХ-МС: RT = 1,15 хв.; m/z (ES<sup>+</sup>) 315,2 [MН<sup>+</sup>]; необхідна МВ = 314,2.

Проміжний приклад Пром4.1

трет-бутил [4-(2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]карбамат

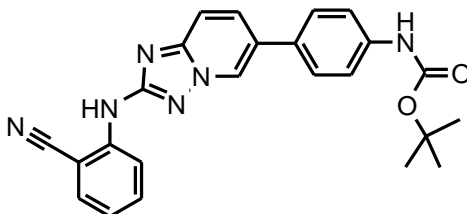


До перемішаного розчину Пром1.2 (5,82 г) в 1-пропанолі (400 мл) додавали 2М розчин карбонату калію (41 мл), {4-[(трет-бутоксикарбоніл) аміно] феніл} боронову кислоту (8,6 г), трифенілфосфін (150 мг) і PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (1,9 г). Суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 4 годин, розчинник видаляли у вакуумі, додавали воду (150 мл) і суміш екстрагували етилацетатом (500 мл). Органічну фазу висушували (сульфат натрію), фільтрували через цільт і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розтирали в порошок із ДХМ, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. Вихід: 7,2 г.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 1,37 - 1,55 (m, 9H), 5,99 (s, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,48 - 7,55 (m, 2H), 7,55 - 7,62 (m, 2H), 7,69 (dd, 1H), 8,78 (dd, 1H), 9,44 (s, 1H).

Проміжний приклад Пром4.2

трет-бутил (4-{2-[(2-ціанофеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-іл}феніл)карбамат



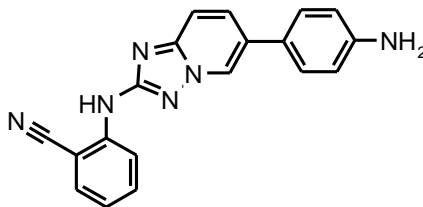
До перемішаного розчину Пром4.1 (8,0 г) у толуолі (95 мл) додавали 2-бромбензонітрил (6,33 г), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (1,13 г) і гас-BINAP (1,56 г). Колбу два рази дегазували й заповнювали аргонном. Суміш перемішували при к.т. протягом 5 хвилин. Додавали карбонат цезію (24,3 г), колбу два рази дегазували й заповнювали аргонном і суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Додавали воду й реакційну суміш екстрагували етилацетатом і метанолом (10:1). Органічну фазу промивали водою, висушували (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. При здійсненні хроматографії на силікагелі одержували білу тверду речовину, яку перекристалізували з етанолу.

Вихід: 5,8 г вказаної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 1,46 (s, 9H), 7,11 (t, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,57 - 7,68 (m, 4H), 7,70 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,47 (br. s., 2H).

Проміжний приклад Пром4.3

2-{[6-(4-амінофеніл)[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-2-іл]аміно}бензонітрил

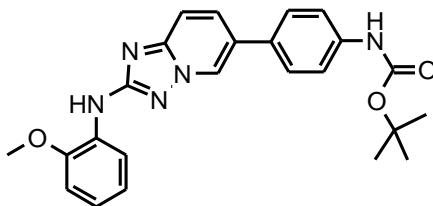


До перемішаної суміші Пром4.2 (2,0 г) у ДХМ (100 мл) і оцтовій кислоті (46 мл) додавали 1,3-диметоксибензол (6,0 мл) і трифторид бору діетиленфурат (2,4 мл). Суміш перемішували при к.т. протягом 2 годин. Суміш вливали в напівнасичений розчин карбонату калію (400 мл) і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. При здійсненні хроматографії на силікагелі одержували 943 мг вказаної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 5,29 (s, 2H), 6,62 (d, 2H), 7,09 - 7,16 (m, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,59 - 7,67 (m, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,80 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 9,39 (s, 1H).

Проміжний приклад Пром5.1

трет-Бутил (4-{2-[(2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)карбамат



5

До перемішаного розчину Пром4.1 (1,0 г) у толуолі (10 мл) додавали 2-бром-анізол (830 мг), Pd2dba3 (141 мг) і гас-BINAP (195 мг). Колбу два рази дегазували й заповнювали аргоном. Суміш перемішували при к.т. протягом 5 хвилин. Додавали карбонат цезію (5,06 г), колбу два рази дегазували й заповнювали аргоном і суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 15 годин. Додавали воду й реакційну суміш послідовно екстрагували етилацетатом і сумішшю дихлорметану й метанолу (10:1). Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. При здійсненні хроматографії на силікагелі одержували 238 мг вказаної в заголовку сполуки.

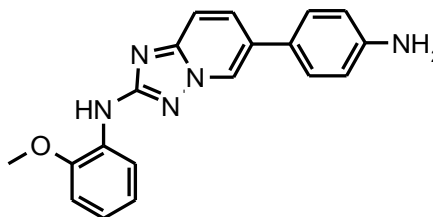
10

15

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 1,46 (s, 9H), 3,84 (s, 3H), 6,86 - 6,95 (m, 2H), 6,97 - 7,02 (m, 1H), 7,49 - 7,61 (m, 3H), 7,62 - 7,69 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,22 (dd, 1H), 9,04 (dd, 1H), 9,47 (s, 1H).

Проміжний приклад Пром5.2

6-(4-амінофеніл)-N-(2-метоксифеніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-амін



20

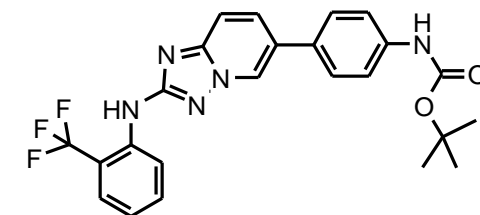
До перемішаної суміші Пром5.1 (210 мг) у ДХМ (6,2 мл) додавали 1,3-диметоксибензол (0,62 мл) і TFA (1,9 мл). Суміш перемішували при к.т. протягом 3 годин. Суміш вливали в напівнасичений розчин карбонату калію (30 мл) і екстрагували сумішшю ДХМ і метанолу (10:1). Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. При здійсненні хроматографії на силікагелі одержували 120 мг вказаної в заголовку сполуки.

25

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 3,84 (s, 3H), 5,28 (s, 2H), 6,62 (d, 2H), 6,84 - 6,96 (m, 2H), 6,97 - 7,03 (m, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,53 (dd, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,88 (d, 1H).

30

Проміжний приклад Пром6.1

трет-бутил  
[4-(2-{[2-(трифторметил)феніл]аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]карбамат

35

До перемішаного розчину Пром4.1 (2,0 г) у толуолі (28 мл) додавали 1-бром-2-(трифторметил)бензол (5,53 г), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (562 мг) і гас-BINAP (765 мг). Колбу два рази дегазували й заповнювали аргоном. Суміш перемішували при к.т. протягом 5 хвилин. Додавали карбонат цезію (10 г), колбу два рази дегазували й заповнювали аргоном і суміш нагрівали в колбі зі

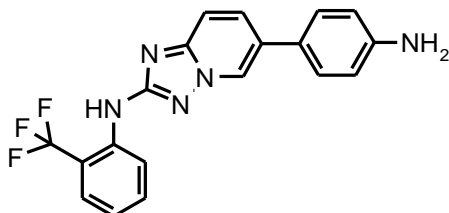
40

зворотним холодильником протягом 15 годин. Додатково додавали  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (562 мг) і  $\text{rac-BINAP}$  (765 мг), колбу два рази дегазували й заповнювали аргоном і суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Додавали воду й реакційну суміш екстрагували сумішшю дихлорметану й метанолу (10:1). Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. При здійсненні хроматографії на силікагелі одержували 2,48 г вказаної в заголовку сполуки.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [част. на млн.] = 1,45 (s, 9H), 7,25 (t, 1H), 7,47 - 7,60 (m, 3H), 7,60 - 7,71 (m, 4H), 7,85 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,46 (s, 1H).

Проміжний приклад Пром6.2

6-(4-амінофеніл)-N-[2-(трифторметил)феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-амін

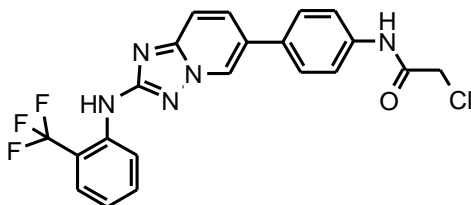


До перемішуваної суміші Пром6.1 (2,47 г) у ДХМ (50 мл) додавали TFA (16 мл). Суміш перемішували при к.т. протягом 1 години. Додавали напівнасичений розчин карбонату калію до тих пір, поки рН розчину не ставав лужним. Суміш екстрагували за допомогою ДХМ. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. При здійсненні хроматографії на силікагелі одержували 1,71 г вказаної в заголовку сполуки.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [част. на млн.] = 5,28 (s, 2H), 6,62 (d, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,58 - 7,69 (m, 2H), 7,77 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,83 (d, 1H).

Проміжний приклад Пром6.3

2-хлор-N-[4-(2-{[2-(трифторметил)феніл]аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]ацетамід

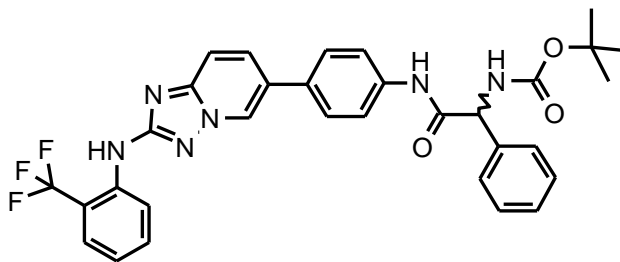


До перемішуваної суміші Пром6.2 (400 мг) у ДХМ (50 мл) додавали піридин (214 мг) і DMAP (13 мг). Суміш охолоджували до 0 °С і додавали хлорацетил хлорид (0,095 мл). Суміш перемішували при 0 °С протягом 2 годин. Додавали воду, і білу тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали етанолом і висушували у вакуумі, одержуючи 342 мг вказаної в заголовку сполуки.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [част. на млн.] = 4,26 (s, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,60 - 7,78 (m, 6H), 7,88 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 10,42 (s, 1H).

Проміжний приклад Пром6.4

рац-трет-бутил (2-оксо-1-феніл-2-{[4-(2-{[2-(трифторметил)феніл]-аміно}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]аміно}етил)карбамат

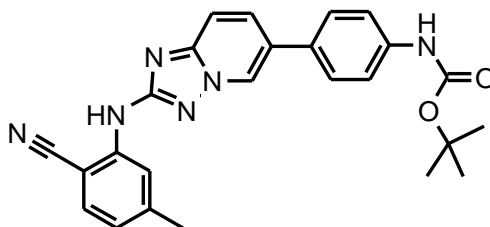


До перемішуваної суміші Пром6.2 (120 мг) у ДМФА (6 мл) додавали карбонат калію (314 мг), N-Вос-DL-Фенілглицин (326 мг) і TBUTU (312 мг). Суміш перемішували при к.т. протягом 24 годин.  
 5 Додавали воду й суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. При здійсненні хроматографії на силікагелі одержували 120 мг вказаної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 1,36 (s, 9H), 5,34 (d, 1H), 7,20 - 7,37 (m, 5H), 7,47 (d, 2H), 7,51 - 7,73 (m, 7H), 7,85 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 10,35 (s, 1H).

Проміжний приклад Пром7.1

трет-бутил [4-(2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-іл)феніл]карбамат

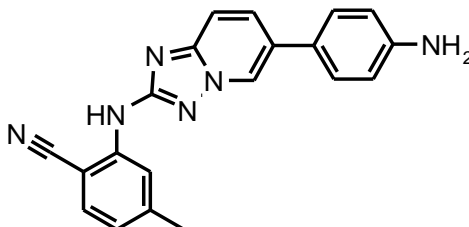


До перемішуваного розчину Пром4.1 (500 мг) у толуолі (7,5 мл) додавали 2-бром-4-метилбензонітрил (1,2 г), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (140 мг) і rac-BINAP (191 мг). Колбу два рази дегазували й заповнювали аргоном. Суміш перемішували при к.т. протягом 5 хвилин. Додавали карбонат цезію (2,5 г), колбу два рази дегазували й заповнювали аргоном і суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Додатково додавали Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (140 мг) і rac-BINAP (191 мг), колбу два рази дегазували й заповнювали аргоном і суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Додавали воду й реакційну суміш екстрагували сумішшю дихлорметану й метанолу (10:1). Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. При здійсненні хроматографії на силікагелі одержували 205 мг вказаної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 1,46 (s, 9H), 2,35 (s, 3H), 6,96 (dd, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,57 - 7,63 (m, 2H), 7,66 (d, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 9,04 (dd, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,47 (s, 1H).

Проміжний приклад Пром7.2

2-{{[6-(4-амінофеніл)[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-2-іл]аміно}-4-метилбензонітрил



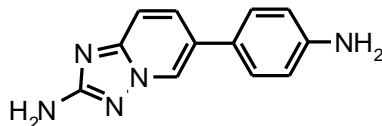
До перемішуваної суміші Пром7.1 (200 мг) у ДХМ (4,5 мл) додавали TFA (1,4 мл). Суміш перемішували при к.т. протягом 1 години. Суміш концентрували у вакуумі. Додавали напівнасичений розчин карбонату калію. Суміш екстрагували за допомогою ДХМ і метанолу (10:1). Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували (сульфат

натрію) і розчинник видаляли у вакуумі, одержуючи 103 мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді неочищеного продукту, який використовували без очищення.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 2,34 (s, 3H), 5,29 (s, 2H), 6,62 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,37 - 7,45 (m, 2H), 7,52 - 7,61 (m, 2H), 7,76 - 7,83 (m, 2H), 8,85 - 8,90 (m, 1H), 9,27 (br. s., 1H).

Проміжний приклад Пром8.1

6-(4-амінофеніл)[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-2-амін

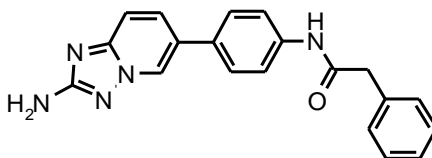


До перемішуваної суміші Пром4.1 (7,05 г) у ДХМ (210 мл) додавали TFA (66 мл). Суміш перемішували при к.т. протягом 1 години. Суміш концентрували у вакуумі. Додавали насичений розчин карбонату калію, до досягнення pH 10 і суміш екстрагували три рази за допомогою ДХМ і метанолу (10:1). Органічну фазу висушували (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі, одержуючи 4,6 г вказаної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 5,26 (s, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,64 (d, 2H), 7,29 - 7,45 (m, 3H), 7,64 (dd, 1H), 8,60 - 8,70 (m, 1H).

Проміжний приклад Пром8.2

N-[4-(2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-іл)феніл]-2-фенілацетамід



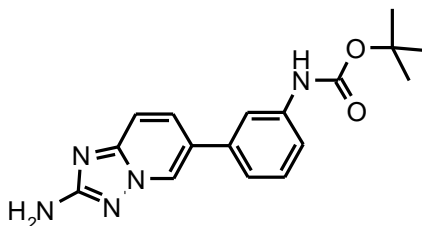
20

До перемішуваної суміші Пром8.1 (1,09 г) у ДМФА (45 мл) додавали карбонат калію (3,3 г), фенілоцтову кислоту (791 мг) і TBUTU (3,1 г). Суміш перемішували при к.т. протягом 24 годин. Додавали воду й суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. При здійсненні хроматографії на силікагелі одержували 870 мг вказаної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 3,67 (s, 2H), 6,04 (s, 2H), 7,22 - 7,28 (m, 1H), 7,30 - 7,37 (m, 4H), 7,40 (dd, 1H), 7,63 - 7,72 (m, 4H), 7,74 (dd, 1H), 8,84 (dd, 1H), 10,31 (s, 1H).

Проміжний приклад Пром9.1

трет-бутил [3-(2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-іл)феніл]карбамат



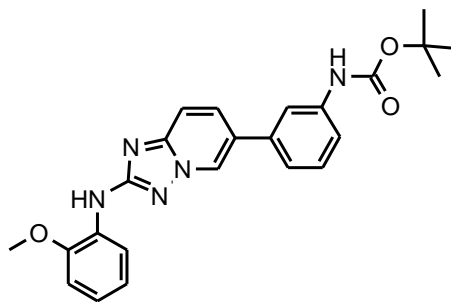
До перемішуваного розчину Пром1.2 (5,0 г) в 1-пропанолі (350 мл) додавали 2М розчин карбонату калію (34,5 мл), {3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]феніл} боронову кислоту (10,9 г), трифенілфосфін (126 мг) і PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (1,61 г). Суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 1 години, розчинник видаляли у вакуумі, додавали воду й суміш екстрагували етилацетатом і метанолом (9:1). Органічну фазу висушували (сульфат натрію), фільтрували через циліть і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розтирали в порошок із ДХМ, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. Вихід: 6,65 г.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 1,49 (s, 9H), 6,08 (s, 2H), 7,26 - 7,39 (m, 2H), 7,44 (dd, 2H), 7,65 (dd, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 9,45 (s, 1H).

Проміжний приклад Пром9.2

трет-бутил (3-{2-[(2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-іл}феніл)карбамат

45

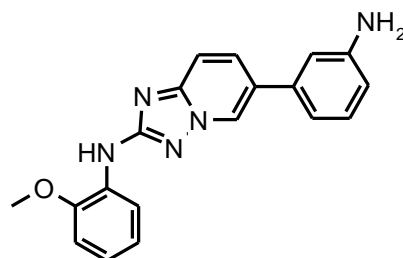


До перемішаного розчину Пром9.1 (1,4 г) у толуолі (20 мл) додавали 2-бром-анізол (3,22 г), Pd2dba3 (394 мг) і гас-BINAP (536 мг). Колбу два рази дегазували й заповнювали аргоном. Суміш перемішували при к.т. протягом 5 хвилин. Додавали карбонат цезію (6,99 г), колбу два рази дегазували й заповнювали аргоном і суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 15 годин. Додатково додавали Pd2dba3 (197 мг) і гас-BINAP (268 мг), колбу два рази дегазували й заповнювали аргоном і суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Додавали воду й реакційну суміш екстрагували сумішшю дихлорметану й метанолу (10:1). Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. При здійсненні хроматографії на силікагелі одержували 1,25 г вказаної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 1,50 (s, 9H), 3,88 (s, 3H), 6,90 - 7,01 (m, 2H), 7,01 - 7,07 (m, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,41 - 7,49 (m, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,22 - 8,30 (m, 1H), 9,00 (dd, 1H), 9,48 (s, 1H).

Проміжний приклад Пром9.3

6-(3-амінофеніл)-N-(2-метоксифеніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-амін

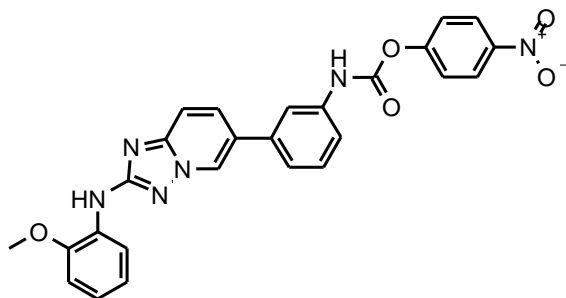


До перемішаної суміші Пром9.2 (1,20 г) у ДХМ (7,5 мл) додавали 1,3-диметоксибензол (0,77 г) і TFA (3,2 мл). Суміш перемішували при к.т. протягом 1 години. 1М розчин гідроксиду натрію додавали при 0 °С, до досягнення pH 9 і суміш екстрагували сумішшю ДХМ і метанолу (9:1). Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. При здійсненні хроматографії на амінофазному силікагелі одержували 710 мг вказаної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 3,88 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 6,57 - 6,64 (m, 1H), 6,84 - 7,06 (m, 5H), 7,13 (t, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,21 - 8,31 (m, 1H), 8,93 (dd, 1H).

Проміжний приклад Пром9.4

4-нітрофеніл (3-{2-[(2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)карбамат

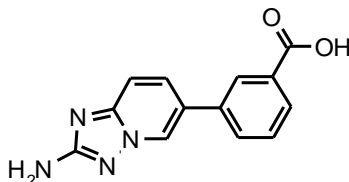


До перемішаного розчину 4-нітрофеніл хлороформіату (564 мг) у ТГФ (20 мл) додавали піридин (0,37 мл) і DMAP (11 мг). Суміш охолоджували до 0 °С і додавали Пром9.3 (300 мг). Суміш перемішували при 0 °С протягом 2 годин. Додавали воду й суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали водою й насиченим розчином хлориду натрію, висушували (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розтирали в порошок із ДХМ. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації. Вихід: 380 мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді неочищеного продукту, який використовували без додаткового очищення.

НЕРХ-МС: RT = 1,43 хв.; m/z (ES+) 497 [MH<sup>+</sup>]; необхідна MB = 496.

Проміжний приклад Пром10.1

3-(2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-іл)бензойна кислота

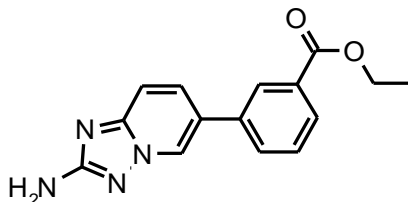


До перемішаного розчину Пром1.2 (7,0 г) в 1-пропанолі (480 мл) додавали 2М розчин карбонату калію (48 мл), 3-карбоксифеніл-боронову кислоту (10,7 г), трифенілфосфін (177 мг) і PdCl2(PPh3)2 (2,26 г). Суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 15 годин. Додавали воду (1000 мл) і суміш промивали етилацетатом (1000 мл). 4 н. розчин соляної кислоти додавали до водної фази до досягнення pH 5. Осаджувалася біла тверда речовина, збирали шляхом фільтрації, промивали водою й етанолом і висушували у вакуумі. Вихід: 7,3 г вказаної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 6,11 (br. s., 2H), 7,45 (d, 1H), 7,56 - 7,68 (m, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,90 - 8,04 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,88 - 9,07 (m, 1H), 13,13 (br. s., 1H).

Проміжний приклад Пром10.2

етил 3-(2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-іл)бензоат



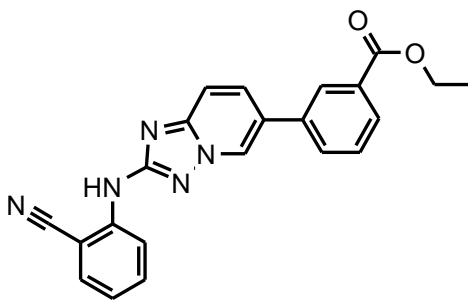
До перемішаної суміші Пром10.1 (2,00 г) в етанолі (40 мл) додавали тіоніл хлорид (0,86 мл) при 0 °С. Суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 96 годин. Додатково додавали тіоніл хлорид (1,72 мл) і суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 48 годин. Суміші дозволяли остудитися до к.т. Осаджувалася біла тверда речовина, збирали шляхом фільтрації. Тверду речовину промивали етанолом і висушували у вакуумі. Додавали напівнасичений розчин карбонату калію й суміш екстрагували за допомогою ДХМ і метанолу (10:1). Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі, одержуючи 1,52 г вказаної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 1,35 (t, 3H), 4,35 (q, 2H), 6,11 (s, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,90 - 8,08 (m, 2H), 8,21 (t, 1H), 8,97 (d, 1H).

Проміжний приклад Пром10.3

етил 3-{2-[(2-ціанофеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-іл}бензоат



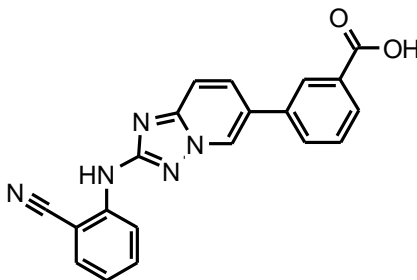


До перемішаного розчину Пром10.2 (1,5 г) у толуолі (25 мл) додавали 2-бромбензонітрил (3,87 г),  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (487 мг) і rac-BINAP (662 мг). Колбу два рази дегазували й заповнювали аргоном. Суміш перемішували при к.т. протягом 5 хвилин. Додавали карбонат цезію (8,6 г), колбу два рази дегазували й заповнювали аргоном і суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Додавали воду й реакційну суміш екстрагували етилацетатом і метанолом (10:1). Органічну фазу промивали водою, висушували (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок перекристалізовували з етанолу, одержуючи 1,85 г вказаної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 1,36 (t, 3H), 4,36 (q, 2H), 7,18 (td, 1H), 7,62 - 7,72 (m, 3H), 7,76 (dd, 1H), 7,95 - 8,01 (m, 2H), 8,02 (d, 1H), 8,05 - 8,09 (m, 1H), 8,27 (t, 1H), 9,23 (dd, 1H), 9,55 (s, 1H).

### Проміжний приклад Пром10.4

3-{2-[(2-ціанофеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}бензойна кислота

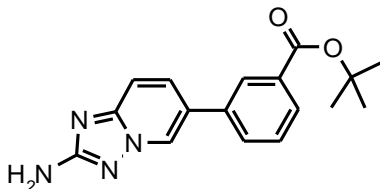


До перемішаного розчину Пром10.3 (1,8 г) у ТГФ (30 мл) і метанолі (60 мл) додавали 2,5М розчин гідроксиду натрію (47 мл). Суміш перемішували при к.т. протягом 4 годин. Додавали 1 н. розчин соляної кислоти до досягнення рН 3. Осаджувалася біла тверда речовина, збирали шляхом фільтрації, промивали водою й етанолом і висушували у вакуумі. Вихід: 1,12 г вказаної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, вибрані сигнали): δ [част. на млн.] = 7,15 (t, 1H), 7,55 - 7,68 (m, 3H), 7,73 (dd, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,99 (t, 2H), 8,23 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,54 (s, 1H).

### Проміжний приклад Пром11.1

трет-бутил 3-(2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)бензоат



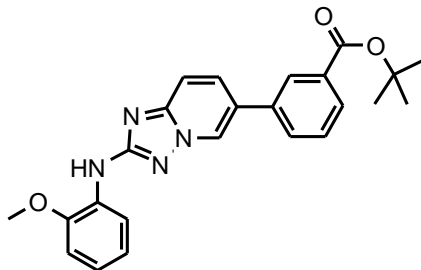
До перемішаного розчину Пром1.2 (1,2 г) в 1-пропанолі (83 мл) додавали 2М розчин карбонату калію (8,3 мл), [3-(трет-бутоксикарбоніл)феніл]боронову кислоту (2,45 г), трифенілфосфін (30 мг) і  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (387 г). Суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 15 годин. Додавали воду (50 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували (сульфат натрію) і

розчинник видаляли у вакуумі. При здійсненні хроматографії на силікагелі одержували 1,04 г вказаної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 1,57 (s, 9H), 6,10 (s, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,56 - 7,64 (m, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,90 (dt, 1H), 7,94 - 8,01 (m, 1H), 8,15 (t, 1H), 8,95 (dd, 1H).

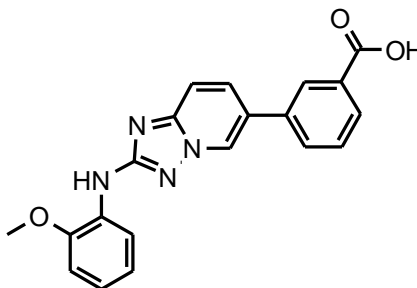
5 Проміжний приклад Пром11.2

трет-бутил 3-{2-[(2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-іл}бензоат



10 Проміжний приклад Пром11.3:

3-{2-[(2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-іл}бензойна кислота



15 До перемішаного розчину Пром11.1 (1,0 г) у толуолі (15 мл) додавали 2-бром-анізол (1,2 г), Pd2dba3 (148 мг) і гас-BINAP (201 мг). Колбу два рази дегазували й заповнювали аргоном. Суміш перемішували при к.т. протягом 5 хвилин. Додавали трет-бутилат натрію (619 мг), колбу два рази дегазували й заповнювали аргоном і суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 1 години. Додавали воду й суміш екстрагували етилацетатом і метанолом (10:1).

20 Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. При здійсненні хроматографії на силікагелі одержували 71 мг Пром11.2.

25 <sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 1,59 (s, 9H), 3,89 (s, 3H), 6,93 - 7,00 (m, 2H), 7,02 - 7,07 (m, 1H), 7,58 - 7,70 (m, 2H), 7,90 - 7,98 (m, 2H), 8,01 - 8,07 (m, 2H), 8,21 (t, 1H), 8,23 - 8,30 (m, 1H), 9,22 (d, 1H).

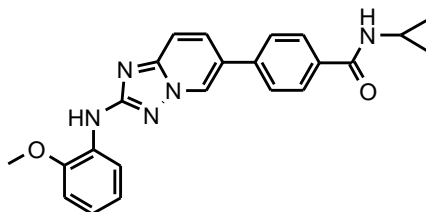
4 н. розчин соляної кислоти додавали до водної фази відпрацьовування до досягнення pH 3 і суміш екстрагували за допомогою ДХМ і метанолу (10:1). Органічну фазу висушували (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі, одержуючи 155 мг Пром11.3.

30 <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 3,81 - 3,92 (m, 3H), 6,94 - 7,00 (m, 2H), 7,02 - 7,07 (m, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,69 - 7,73 (m, 1H), 7,97 (dt, 1H), 7,99 - 8,07 (m, 3H), 8,20 - 8,24 (m, 1H), 8,27 (t, 1H), 9,25 (d, 1H).

## Приклади

## Приклад1.1

N-циклопропіл-4-[2-(2-метокси-феніламіно)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]-бензамід



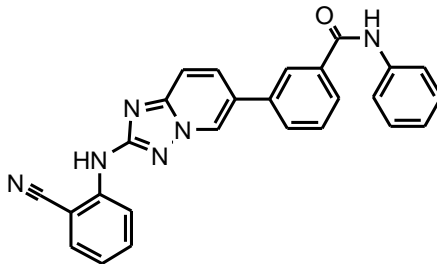
5

Розчин 0,17 ммоль Пром2.1 в 1,33 мл NMP об'єднували з 0,44 ммоль 4-Бром-3-метоксибензонітрилом (48,6 мг, 2,6 екв.), 0,04 ммоль Pd2(dba)3 (36,6 мг, 0,23 екв.), 0,12 ммоль rac-BINAP (74,7 мг, 0,7 екв.) і 0,25 ммоль NaOtBu (24,03 мг, 1,5 екв.) у запечатаній посудині й нагрівали при 170 °C під впливом мікрохвильового опромінення протягом 2 годин. Після охолодження, розчин фільтрували й піддавали препаративній ВЕРХ, одержуючи 4,7 мг вказаної в заголовку сполуки.

НЕРХ-МС: RT = 1,15 хв.; m/z (ES+) 400,5 [MH<sup>+</sup>]; необхідна МВ = 399,5.

## Приклад2.1

3-{2-[(2-ціанофеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]-N-фенілбензамід

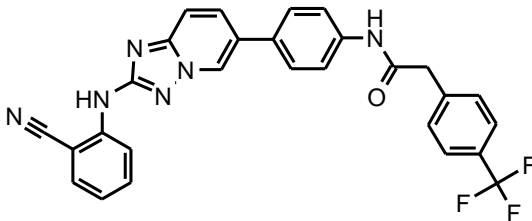


Пром3.1 (0,1 ммоль; 1 мл, 0,1 М в NMP), 0,15 ммоль [3-(фенілкарбамоїл)феніл]боронової кислоти (0,3 мл, 0,5 М в NMP, 1,5 екв.), 0,01 ммоль Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,267 мл, 0,0375М в NMP, 0,1 екв.), 0,02 ммоль P(oTol)<sub>3</sub> (0,4 мл, 0,05М в NMP, 0,2 екв.) і 0,3 ммоль карбонату калію (0,3 мл, 1М у воді, 3 екв.) об'єднували в запечатаній посудині й нагрівали при 140 °C під впливом мікрохвильового опромінення протягом 40 хвилин. Після охолодження, розчин фільтрували й піддавали препаративній ВЕРХ, одержуючи 7,5 мг (18 %) вказаної в заголовку сполуки.

НЕРХ-МС: RT = 0,82 хв.; m/z (ES+) 431,5 [MH<sup>+</sup>]; необхідна МВ = 430,5.

## Приклад3.1

N-(4-{2-[(2-ціанофеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]феніл)-2-[4-(трифторметил)феніл]ацетамід



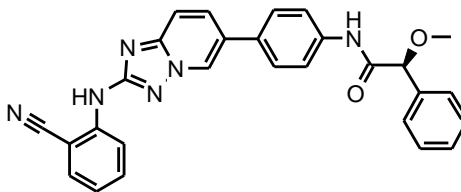
30

До перемішаного розчину Пром4.3 (60 мг) у ДМФА (3 мл) додавали карбонат калію (178 мг), [4-(трифторметил)феніл]оцтову кислоту (57 мг) і TBUTU (295 мг). Суміш перемішували при к.т. протягом 2 годин. Суміш концентрували у вакуумі, додавали воду й суміш екстрагували етилацетатом і метанолом (100 : 1). Органічну фазу промивали водою й насиченим розчином хлориду натрію, висушували (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. При перекристалізації залишку з етанолу одержували 27 мг вказаної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 3,77 (s, 2H), 7,14 (td, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,58 - 7,76 (m, 9H), 7,89 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 9,06 (br. s, 1H), 9,47 (s, 1H), 10,33 (br. s, 1H).

Приклад3.2

N-(4-{2-[(2-ціанофеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)-2-метокси-2-фенілацетамід



5

Використовуючи як вихідну речовину Пром4.3, Приклад3.2 готували аналогічно до процедури для приготування Приклад3.1.

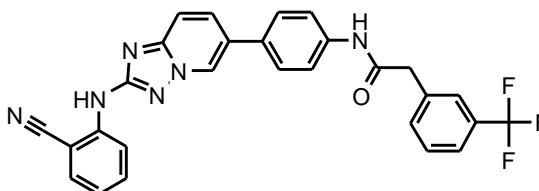
<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 3,35 (s, 3H), 4,83 (s, 1H), 7,14 (td, 1H), 7,27 - 7,41 (m, 3H), 7,44 - 7,50 (m, 2H), 7,62 (dd, 2H), 7,64 - 7,81 (m, 5H), 7,89 (dd, 1H), 7,98 (d, 1H), 9,07 (br. s, 1H), 9,47 (s, 1H), 10,14 (br. s, 1H).

10

Приклад3.3

N-(4-{2-[(2-ціанофеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)-2-[3-(трифторметил)феніл]ацетамід

15



Використовуючи як вихідну речовину Пром4.3, Приклад3.3 готували аналогічно до процедури для приготування Приклад3.1.

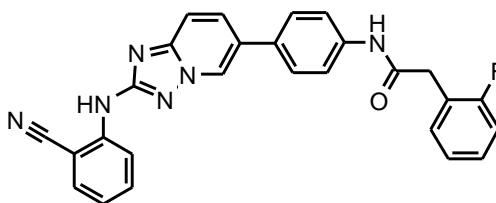
<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 3,71 - 3,84 (m, 2H), 7,14 (td, 1H), 7,50 - 7,77 (m, 11H), 7,89 (dd, 1H), 7,98 (d, 1H), 9,07 (br. s, 1H), 9,48 (s, 1H), 10,33 (br. s, 1H).

20

Приклад3.4

N-(4-{2-[(2-ціанофеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)-2-(3-фторфеніл)ацетамід

25



Використовуючи як вихідну речовину Пром4.3, Приклад3.4 готували аналогічно до процедури для приготування Приклад3.1.

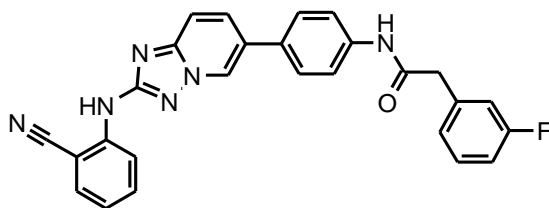
<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 3,73 (s, 2H), 7,15 (d, 3H), 7,24 - 7,32 (m, 1H), 7,34 - 7,43 (m, 1H), 7,57 - 7,78 (m, 7H), 7,90 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 9,07 (d, 1H), 9,48 (s, 1H), 10,32 (s, 1H).

30

Приклад3.5

N-(4-{2-[(2-ціанофеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)-2-(3-фторфеніл)ацетамід

35



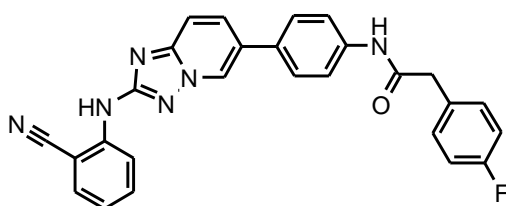
Використовуючи як вихідну речовину Пром4.3, Приклад3.5 готували аналогічно до процедури для приготування Приклад3.1.

5  $^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [част. на млн.] = 3,68 (s, 2H), 7,00 - 7,20 (m, 4H), 7,28 - 7,40 (m, 1H), 7,58 - 7,77 (m, 7H), 7,89 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 9,06 (d, 1H), 9,48 (s, 1H), 10,30 (s, 1H).

Приклад3.6

N-(4-{2-[(2-ціанофеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)-2-(4-фторфеніл)ацетамід

10



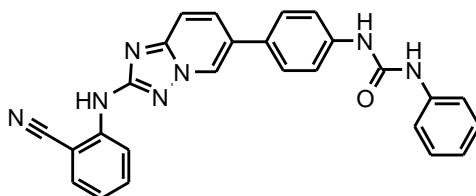
Використовуючи як вихідну речовину Пром4.3, Приклад3.6 готували аналогічно до процедури для приготування Приклад3.1.

15  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [част. на млн.] = 3,64 (s, 2H), 7,09 - 7,17 (m, 3H), 7,31 - 7,38 (m, 2H), 7,59 - 7,64 (m, 2H), 7,64 - 7,75 (m, 5H), 7,89 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 9,06 (dd, 1H), 9,48 (s, 1H), 10,28 (s, 1H).

Приклад3.7

1-(4-{2-[(2-ціанофеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)-3-фенілсечовина

20



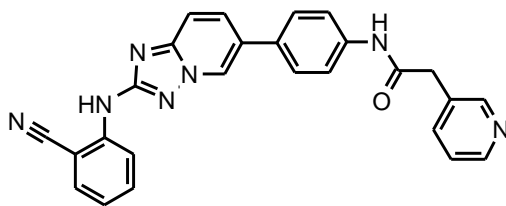
До перемішаного розчину Пром4.3 (80 мг) у ТГФ (10 мл) додавали феніл ізоціанат (55 мкл). Суміш нагрівали до 50 °С протягом 15 годин. Додавали напівнасичений розчин бікарбонату натрію й етилацетат. Тверда речовина осаджувалася й збирали шляхом фільтрації. Тверду речовину розчиняли в ДМФА. Отриманий розчин фільтрували й концентрували у вакуумі. Залишок розтирали в порошок із ДХМ. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації. Вихід: 85 мг вказаної в заголовку сполуки.

25  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [част. на млн.] = 6,94 (t, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,26 (t, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,60 - 7,76 (m, 5H), 7,90 (br. d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,48 (s, 1H).

Приклад3.8

N-(4-{2-[(2-ціанофеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)-2-(піридин-3-іл)ацетамід

35

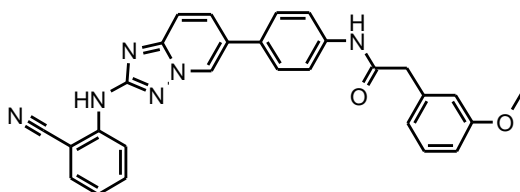


Використовуючи як вихідну речовину Пром4.3, Приклад3.8 готували аналогічно до процедури для приготування Приклад3.1.

5  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [част. на млн.] = 3,71 (s, 2H), 7,14 (td, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,64 - 7,76 (m, 6H), 7,89 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,51 (d, 1H), 9,07 (d, 1H), 9,48 (s, 1H), 10,35 (s, 1H).

Приклад3.9

10 N-(4-{2-[(2-ціанофеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)-2-(3-метоксифеніл)ацетамід

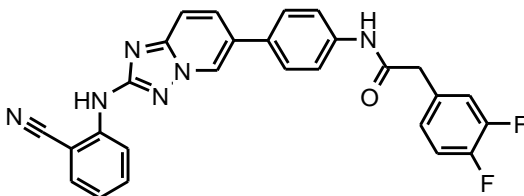


Використовуючи як вихідну речовину Пром4.3, Приклад3.9 готували аналогічно до процедури для приготування Приклад3.1.

15  $^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [част. на млн.] = 3,60 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 6,76 - 6,82 (m, 1H), 6,85 - 6,92 (m, 2H), 7,14 (t, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,57 - 7,76 (m, 7H), 7,89 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 9,06 (d, 1H), 9,47 (s, 1H), 10,25 (s, 1H).

Приклад3.10

20 N-(4-{2-[(2-ціанофеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)-2-(3,4-дифторфеніл)ацетамід

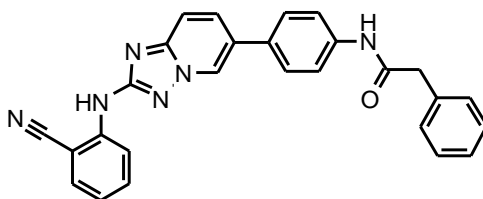


Використовуючи як вихідну речовину Пром4.3, Приклад3.10 готували аналогічно до процедури для приготування Приклад3.1.

25  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [част. на млн.] = 3,67 (s, 2H), 7,11 - 7,18 (m, 2H), 7,32 - 7,41 (m, 2H), 7,59 - 7,64 (m, 2H), 7,64 - 7,75 (m, 5H), 7,89 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 9,03 (br. s, 1H), 9,48 (s, 1H), 10,28 (br. s, 1H).

30 Приклад3.11

N-(4-{2-[(2-ціанофеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)-2-фенілацетамід

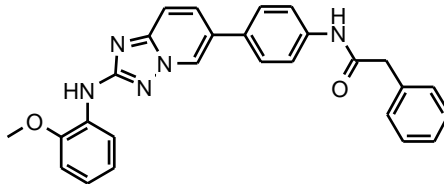


Використовуючи як вихідну речовину Пром4.3, Приклад3.11 готували аналогічно до процедури для приготування Приклад3.1.

<sup>1</sup>H-ЯМР: (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 3,64 (s, 2H), 7,14 (td, 1H), 7,18 - 7,36 (m, 5H), 7,58 - 7,75 (m, 7H), 7,89 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 9,06 (d, 1H), 9,49 (s, 1H), 10,28 (s, 1H).

5 Приклад4.1

N-(4-{2-[(2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-іл}феніл)-2-фенілацетамід

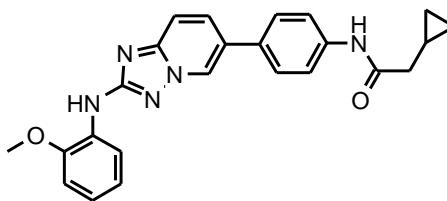


10 Використовуючи як вихідну речовину Пром5.2, Приклад4.1 готували аналогічно до процедури для приготування Приклад3.1.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 3,64 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,87 - 6,97 (m, 2H), 6,97 - 7,03 (m, 1H), 7,19 - 7,25 (m, 1H), 7,27 - 7,36 (m, 4H), 7,59 (d, 1H), 7,64 - 7,76 (m, 4H), 7,88 (dd, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,22 (dd, 1H), 9,06 (d, 1H), 10,28 (s, 1H).

15 Приклад4.2

2-циклопропіл-N-(4-{2-[(2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-іл}феніл)ацетамід



20

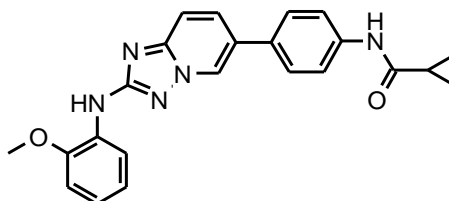
Використовуючи як вихідну речовину Пром5.2, Приклад4.2 готували аналогічно до процедури для приготування Приклад3.1.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 0,14 - 0,20 (m, 2H), 0,43 - 0,50 (m, 2H), 0,97 - 1,11 (m, 1H), 2,20 (d, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,88 - 6,97 (m, 2H), 6,98 - 7,04 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,65 - 7,74 (m, 4H), 7,89 (dd, 1H), 7,99 (br. s, 1H), 8,21 (dd, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,92 (br. s, 1H).

25

Приклад4.3

N-(4-{2-[(2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-іл}феніл)циклопропанкарбоксамід



30

Використовуючи як вихідну речовину Пром5.2, Приклад4.3 готували аналогічно до процедури для приготування Приклад3.1.

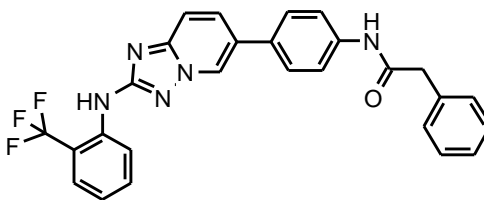
<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 0,69 - 0,86 (m, 4H), 1,69 - 1,83 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 6,92 (m, 2H), 6,98 - 7,03 (m, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,64 - 7,74 (m, 4H), 7,88 (dd, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,22 (dd, 1H), 9,06 (s, 1H), 10,29 (s, 1H).

35

Приклад5.1

2-феніл-N-[4-(2-{[2-(трифторметил)феніл]аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-іл}феніл)ацетамід

40



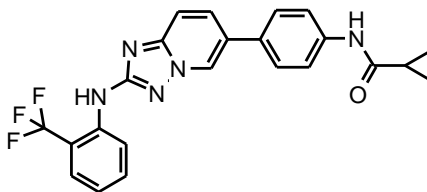
Використовуючи як вихідну речовину Пром6.2, Приклад5.1 готували аналогічно до процедури для приготування Приклад3.1.

5  $^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [част. на млн.] = 3,63 (s, 2H), 7,16 - 7,35 (m, 6H), 7,56 (d, 1H), 7,60 - 7,73 (m, 6H), 7,86 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 10,29 (s, 1H).

Приклад5.2

N-[4-(2-([2-(трифторметил)феніл]аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]циклопропанкарбоксамід

10



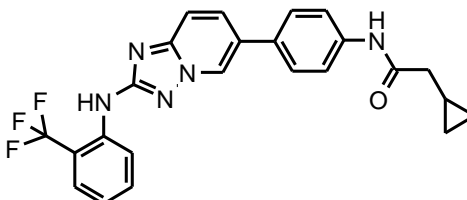
Використовуючи як вихідну речовину Пром6.2, Приклад5.2 готували аналогічно до процедури для приготування Приклад3.1.

15  $^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [част. на млн.] = 0,72 - 0,84 (m, 4H), 1,69 - 1,82 (m, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,59 - 7,72 (m, 6H), 7,86 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 10,28 (s, 1H).

Приклад5.3

2-циклопропіл-N-[4-(2-([2-(трифторметил)феніл]аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]ацетамід

20



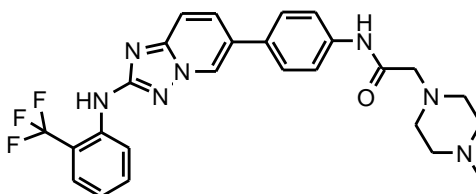
Використовуючи як вихідну речовину Пром6.2, Приклад5.3 готували аналогічно до процедури для приготування Приклад3.1.

25  $^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [част. на млн.] = 0,12 - 0,20 (m, 2H), 0,41 - 0,49 (m, 2H), 0,97 - 1,10 (m, 1H), 2,20 (d, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,60 - 7,72 (m, 6H), 7,87 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,36 (br. s, 1H), 9,01 (d, 1H), 9,90 (s, 1H).

Приклад5.4

2-(4-метилпіперазин-1-іл)-N-[4-(2-([2-(трифторметил)феніл]аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]ацетамід

30



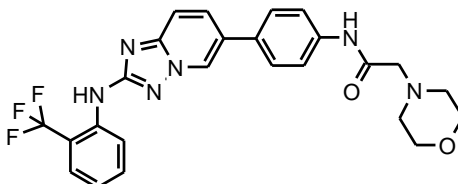


До перемішаного розчину Пром6.3 (90 мг) у ДМФА (5 мл) додавали карбонат калію (56 мг), йодид калію (3,4 мг) і 1-метилпіперазин (40 мг). Суміш перемішували при 60 °С протягом 1 години. Додавали воду й суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. При здійсненні хроматографії на силікагелі одержували 21 мг вказаної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 2,15 (s, 3H), 3,30 (br. s, 10H), 7,25 (t, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,60 - 7,75 (m, 6H), 7,87 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,03 (dd, 1H), 9,80 (s, 1H).

Приклад5.5

2-(морфолін-4-іл)-N-[4-(2-([2-(трифторметил)феніл]аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]ацетамід

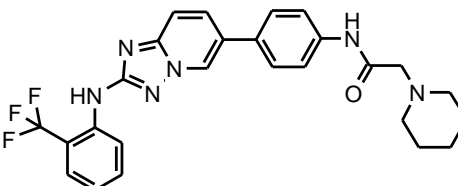


Використовуючи як вихідну речовину Пром6.3, Приклад5.5 готували аналогічно до процедури для приготування Приклад5.4.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 2,49 (d, 4H), 3,12 (s, 2H), 3,56 - 3,65 (m, 4H), 7,25 (t, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,61 - 7,75 (m, 6H), 7,88 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,03 (dd, 1H), 9,85 (s, 1H).

Приклад5.6

2-(піперидин-1-іл)-N-[4-(2-([2-(трифторметил)феніл]аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]ацетамід

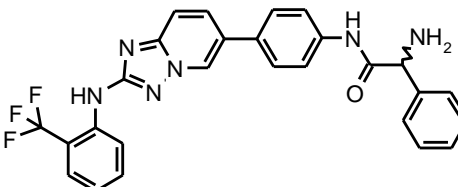


Використовуючи як вихідну речовину Пром6.3, Приклад5.6 готували аналогічно до процедури для приготування Приклад5.4.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 1,30 - 1,44 (m, 2H), 1,47 - 1,62 (m, 4H), 2,32 - 2,44 (m, 4H), 3,05 (s, 2H), 7,19 - 7,31 (m, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,60 - 7,78 (m, 6H), 7,87 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,76 (s, 1H).

Приклад5.7

гас-2-аміно-2-феніл-N-[4-(2-([2-(трифторметил)феніл]аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]ацетамід

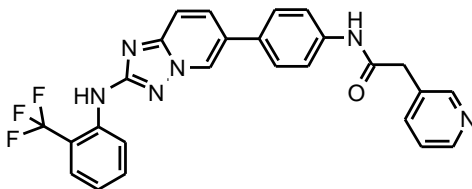


До перемішаної суміші Пром6.4 (115 мг) у ДХМ (2 мл) додавали TFA (0,6 мл). Суміш перемішували при к.т. протягом 1 години. Додавали напівнасичений розчин карбонату калію до тих пір, поки рН розчину не ставало лужним. Суміш екстрагували за допомогою ДХМ. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. При здійсненні хроматографії на силікагелі одержували 73 мг вказаної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 4,51 (s, 1H), 7,17 - 7,35 (m, 4H), 7,41 - 7,48 (m, 2H), 7,56 (dd, 1H), 7,60 - 7,75 (m, 7H), 7,86 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,01 (d, 1H).

Приклад5.8

2-(піридин-3-іл)-N-[4-(2-[[2-(трифторметил)феніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]ацетамід

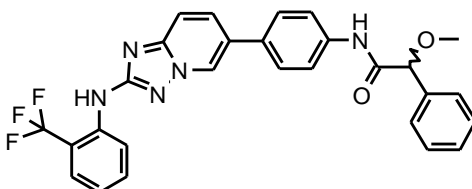


Використовуючи як вихідну речовину Пром6.2, Приклад5.8 готували аналогічно до процедури для приготування Приклад3.1.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 3,70 (s, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,33 (ddd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,60 - 7,77 (m, 7H), 7,85 (d, 1H), 7,97 - 8,05 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,43 (dd, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,02 (dd, 1H), 10,35 (s, 1H).

Приклад5.9

Рас-2-метокси-2-феніл-N-[4-(2-[[2-(трифторметил)феніл]аміно][1,2,4]-триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]ацетамід

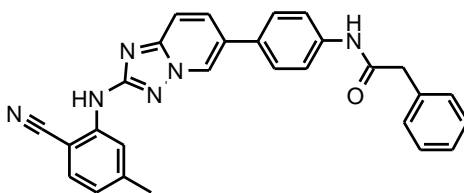


Використовуючи як вихідну речовину Пром6.2, Приклад5.9 готували аналогічно до процедури для приготування Приклад3.1.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 3,35 (s, 3H), 4,83 (s, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,29 - 7,40 (m, 3H), 7,43 - 7,50 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,59 - 7,72 (m, 4H), 7,73 - 7,81 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,37 (br. s., 1H), 9,02 (d, 1H), 10,15 (s, 1H).

Приклад6.1

N-(4-{2-[(2-ціано-5-метилфеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)-2-фенілацетамід

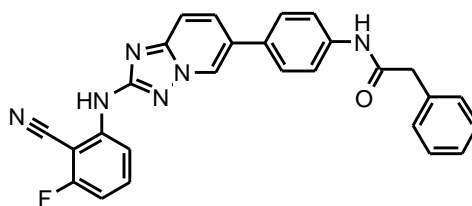


Використовуючи як вихідну речовину Пром7.2, Приклад6.1 готували аналогічно до процедури для приготування Приклад3.1.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 2,34 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,17 - 7,37 (m, 5H), 7,60 (t, 2H), 7,65 - 7,74 (m, 4H), 7,78 (s, 1H), 7,88 (dd, 1H), 9,06 (d, 1H), 9,35 (br. s., 1H), 10,28 (s, 1H).

Приклад7.1

N-(4-{2-[(2-ціано-3-фторфеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)-2-фенілацетамід

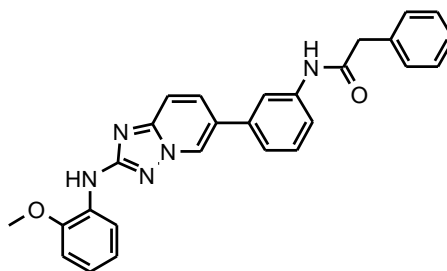


До перемішуваної суміші Пром8.2 (100 мг) у толуолі (1,5 мл) додавали 2-бром-6-фторбензонітрил (116 мг), Pd2dba3 (27 мг) і rac-BINAP (36 мг). Колбу два рази дегазували й заповнювали аргоном. Суміш перемішували при к.т. протягом 5 хвилин. Додавали карбонат цезію (474 мг), колбу два рази дегазували й заповнювали аргоном і суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Додатково додавали Pd2dba3 (140 мг) і rac-BINAP (191 мг), колбу два рази дегазували й заповнювали аргоном і суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Додавали воду й реакційну суміш екстрагували сумішшю етилацетату й метанолу (10:1). Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. При здійсненні хроматографії на силікагелі одержували тверду речовину, яку перекристалізували з етанолу. Вихід: 60 мг вказаної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 3,64 (s, 2H), 7,04 (t, 1H), 7,18 - 7,26 (m, 1H), 7,27 - 7,37 (m, 4H), 7,60 - 7,77 (m, 6H), 7,87 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 9,08 (d, 1H), 9,84 (s, 1H), 10,29 (s, 1H).

Приклад8.1

N-(3-{2-[(2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)-2-фенілацетамід

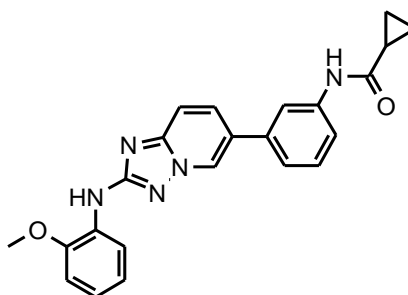


Використовуючи як вихідну речовину Пром9.3, Приклад8.1 готували аналогічно до процедури для приготування Приклад3.1.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 3,64 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,86 - 7,03 (m, 3H), 7,16 - 7,47 (m, 7H), 7,53 - 7,59 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,93 - 8,01 (m, 2H), 8,17 - 8,25 (m, 1H), 8,99 (s, 1H), 10,27 (s, 1H).

Приклад8.2

N-(3-{2-[(2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)циклопропанкарбоксамід

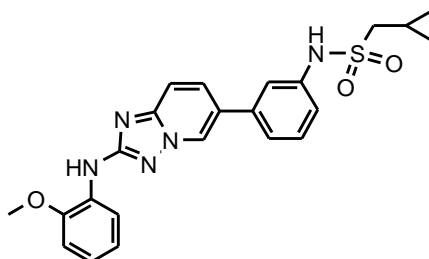


Використовуючи як вихідну речовину Пром9.3, Приклад8.2 готували аналогічно до процедури для приготування Приклад3.1.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 0,72 - 0,85 (m, 4H), 1,70 - 1,83 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 6,93 (quind, 2H), 6,98 - 7,02 (m, 1H), 7,35 - 7,43 (m, 2H), 7,54 (dt, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,76 - 7,82 (m, 1H), 7,93 - 8,00 (m, 2H), 8,22 (dd, 1H), 8,99 (dd, 1H), 10,31 (s, 1H).

Приклад8.3

5 1-циклопропіл-N-(3-{2-[(2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)метансульфонамід

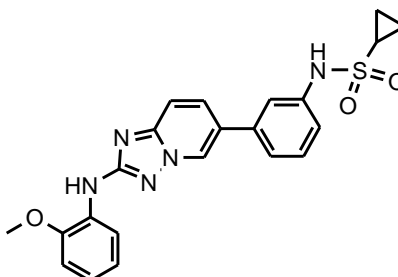


10 Використовуючи як вихідну речовину Пром9.3, Приклад8.3 готували аналогічно до процедури для приготування Приклад8.6.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 0,32 - 0,43 (m, 2H), 0,50 - 0,63 (m, 2H), 0,90 - 1,02 (m, 1H), 2,88 - 3,00 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,88 - 6,97 (m, 2H), 6,98 - 7,06 (m, 2H), 7,28 - 7,39 (m, 3H), 7,62 (dd, 1H), 7,79 - 7,83 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,97 (br. s, 1H), 9,04 (dd, 1H).

15 Приклад8.4

N-(3-{2-[(2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)циклопропансульфонамід



20

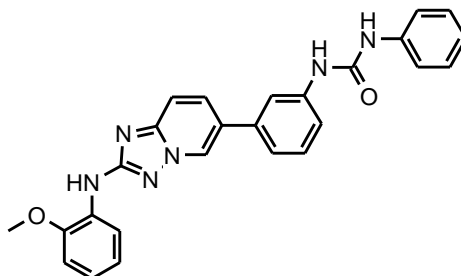
Використовуючи як вихідну речовину Пром9.3, Приклад8.4 готували аналогічно до процедури для приготування Приклад8.6.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 0,86 - 0,95 (m, 4H), 2,65 - 2,77 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 6,85 - 7,04 (m, 3H), 7,21 (dt, 1H), 7,35 - 7,53 (m, 3H), 7,63 (dd, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,17 - 8,26 (m, 1H), 9,03 (d, 1H), 9,82 (br. s., 1H).

25

Приклад8.5

1-(3-{2-[(2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)-3-фенілсечовина



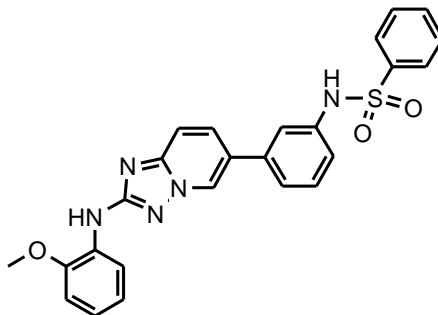
30

Використовуючи як вихідну речовину Пром9.3, Приклад8.5 готували аналогічно до процедури для приготування Приклад3.7.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 3,85 (s, 3H), 6,85 - 7,04 (m, 4H), 7,25 (t, 2H), 7,31 - 7,49 (m, 5H), 7,63 (d, 1H), 7,76 - 7,87 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,19 - 8,25 (m, 1H), 8,83 (s, 2H), 9,02 (d, 1H).

Приклад8.6

5 N-(3-{2-[(2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-іл}феніл)бензолсульфонамід

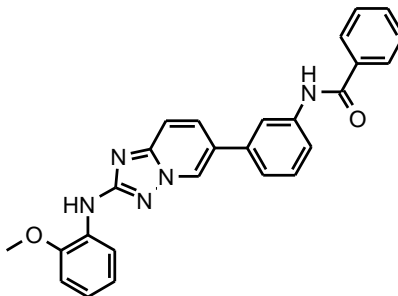


10 До перемішаного розчину Пром9.3 (100 мг) у ТГФ (7 мл) додавали основу Хуніга (155 мкл), ДМАР (3,7 мг) і бензолсульфоніл хлорид (42 мкл). Суміш перемішували при к.т. протягом 15 годин. Додавали воду й суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. При здійсненні амінофазної хроматографії на силікагелі одержували 47 мг вказаної в заголовку сполуки.

15 <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 3,84 (s, 3H), 6,88 - 6,97 (m, 2H), 6,98 - 7,02 (m, 1H), 7,03 - 7,10 (m, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,34 - 7,42 (m, 2H), 7,48 - 7,64 (m, 4H), 7,65 - 7,71 (m, 1H), 7,75 - 7,83 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,94 (dd, 1H), 10,42 (br. s., 1H).

Приклад8.7

20 N-(3-{2-[(2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-іл}феніл)бензамід

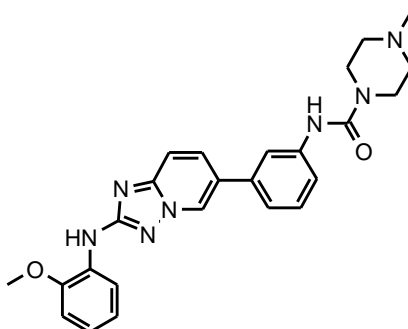


Використовуючи як вихідну речовину Пром9.3, Приклад8.7 готували аналогічно до процедури для приготування Приклад3.1.

25 <sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 3,85 (s, 3H), 6,92 (s, 3H), 7,40 - 7,59 (m, 5H), 7,65 (d, 1H), 7,76 - 7,89 (m, 2H), 7,91 - 8,03 (m, 3H), 8,15 (t, 1H), 8,18 - 8,27 (m, 1H), 9,04 (d, 1H), 10,34 (s, 1H).

Приклад8.8

30 N-(3-{2-[(2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-іл}феніл)-4-метилпіперазин-1-карбоксамід

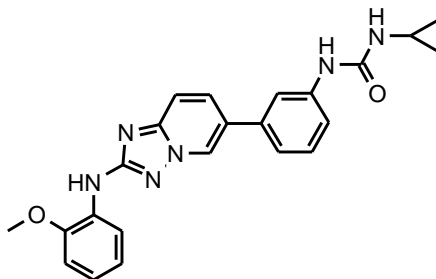


До перемішаного розчину Пром9.4 (60 мг) у ТГФ (5 мл) додавали 1-метилпіперазин (24 мг). Суміш перемішували при к.т. протягом 1 години. Суміш концентрували у вакуумі. При здійсненні хроматографії на силікагелі одержували 40 мг вказаної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 2,17 (s, 3H), 2,26 - 2,33 (m, 4H), 3,38 - 3,48 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 6,87 - 6,97 (m, 2H), 6,98 - 7,03 (m, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,46 - 7,52 (m, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,77 - 7,84 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,97 (s, 1H).

Приклад8.9

1-циклопропіл-3-(3-{2-[(2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)сечовина

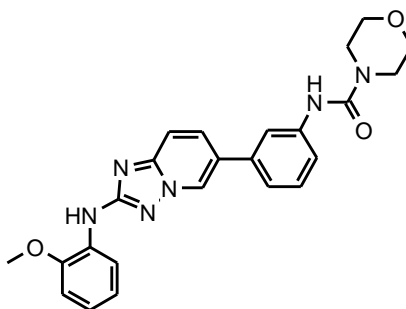


Використовуючи як вихідну речовину Пром9.4, Приклад8.9 готували аналогічно до процедури для приготування Приклад8.8.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 0,33 - 0,44 (m, 2H), 0,55 - 0,67 (m, 2H), 2,51 - 2,56 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 6,44 - 6,55 (m, 1H), 6,86 - 7,05 (m, 3H), 7,23 - 7,43 (m, 3H), 7,61 (d, 1H), 7,74 - 7,85 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,97 (s, 1H).

Приклад8.10

N-(3-{2-[(2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)морфоліне-4-карбоксамід

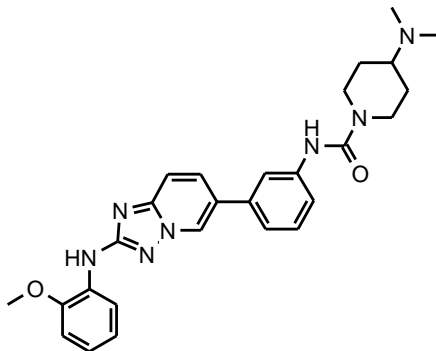


Використовуючи як вихідну речовину Пром9.4, Приклад8.10 готували аналогічно до процедури для приготування Приклад8.8.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 3,38 - 3,46 (m, 4H), 3,55 - 3,64 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 6,85 - 7,04 (m, 3H), 7,33 (d, 2H), 7,43 - 7,52 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,76 - 7,85 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,16 - 8,28 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,97 (d, 1H).

## Приклад8.11

4-(диметиламіно)-N-(3-{2-[(2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)піперидин-1-карбоксамід



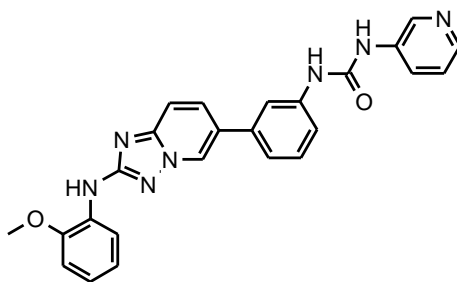
5

Використовуючи як вихідну речовину Пром9.4, Приклад8.11 готували аналогічно до процедури для приготування Приклад8.8.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 1,14 - 1,36 (m, 2H), 1,72 (br. d, 2H), 2,14 (s, 6H), 2,17 - 2,31 (m, 1H), 2,77 (br. t, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,11 (br. d, 2H), 6,85 - 7,03 (m, 3H), 7,30 (d, 2H), 7,40 - 7,53 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,74 - 7,85 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,89 - 9,03 (m, 1H).

## Приклад8.12

1-(3-{2-[(2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)-3-піридин-3-ілсечовина

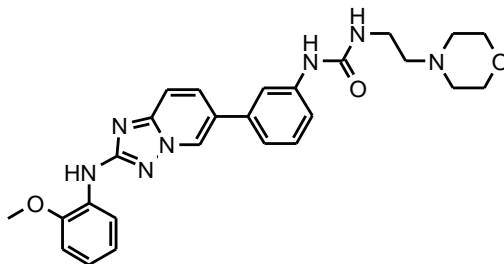


Використовуючи як вихідну речовину Пром9.4, Приклад8.12 готували аналогічно до процедури для приготування Приклад8.8.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 3,85 (s, 3H), 6,87 - 7,04 (m, 3H), 7,24 - 7,32 (m, 1H), 7,34 - 7,47 (m, 3H), 7,63 (dd, 1H), 7,78 - 7,87 (m, 2H), 7,94 (ddd, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,16 (dd, 1H), 8,19 - 8,27 (m, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,87 - 9,09 (m, 3H).

## Приклад8.13

1-(3-{2-[(2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]сечовина

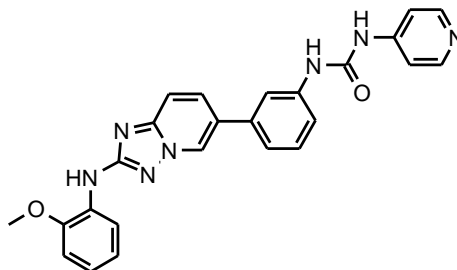


Використовуючи як вихідну речовину Пром9.4, Приклад8.13 готували аналогічно до процедури для приготування Приклад8.8.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 2,36 (br. s., 6H), 3,12 - 3,25 (m, 2H), 3,56 (t, 4H), 3,84 (s, 3H), 6,17 (t, 1H), 6,81 - 7,05 (m, 3H), 7,19 - 7,40 (m, 3H), 7,61 (d, 1H), 7,72 - 7,85 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,97 (s, 1H).

Приклад8.14

5 1-(3-{2-[(2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)-3-піридин-4-ілсечовина

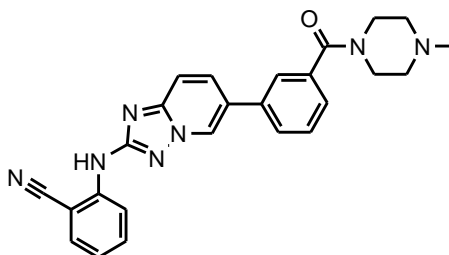


10 Використовуючи як вихідну речовину Пром9.4, Приклад8.14 готували аналогічно до процедури для приготування Приклад8.8.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 3,85 (s, 3H), 6,86 - 7,04 (m, 3H), 7,36 - 7,48 (m, 5H), 7,64 (d, 1H), 7,78 - 7,88 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,17 - 8,26 (m, 1H), 8,33 (d, 2H), 9,04 (s, 2H), 9,29 (br. s., 1H).

15 Приклад9.1

2-[(6-{3-[(4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]бензонітрил



20

До перемішаного розчину Пром10.4 (100 мг) у ДМФА (5,5 мл) додавали карбонат калію (272 мг), 1-метилпіперазин (140 мг) і TBUTU (271 мг). Суміш перемішували при к.т. протягом 24 годин. Додавали воду й суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. При здійсненні хроматографії на силікагелі з наступним здійсненням амінофазної хроматографії на силікагелі одержували 48 мг вказаної в заголовку сполуки.

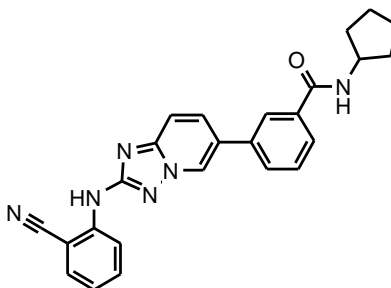
25

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 2,16 (s, 3H), 2,19 - 2,41 (m, 4H), 3,38 (br. s, 2H), 3,61 (br. s., 2H), 7,15 (td, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,59 - 7,68 (m, 2H), 7,72 (dd, 1H), 7,74 - 7,76 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 9,18 (d, 1H), 9,53 (s, 1H).

30

Приклад9.2

3-{2-[(2-ціанофеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}-N-циклопентилбензамід



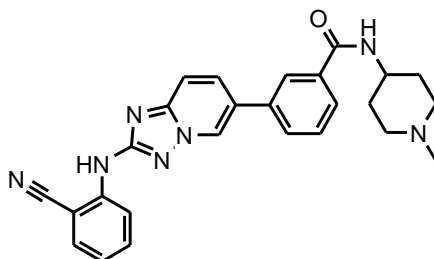


Використовуючи як вихідну речовину Пром10.4, Приклад9.2 готували аналогічно до процедури для приготування Приклад9.1.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 1,39 - 1,79 (m, 6H), 1,80 - 2,00 (m, 2H), 4,16 - 4,29 (m, 1H), 7,10 - 7,18 (m, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,60 - 7,70 (m, 2H), 7,73 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,95 - 8,02 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 9,23 (d, 1H), 9,53 (s, 1H).

Приклад9.3

3-{2-[(2-ціанофеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-іл}-N-(1-метилпіперидин-4-іл)бензамід

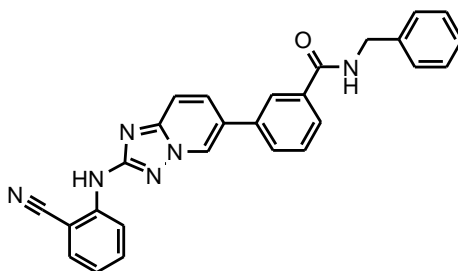


Використовуючи як вихідну речовину Пром10.4, Приклад9.3 готували аналогічно до процедури для приготування Приклад9.1.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 1,49 - 1,65 (m, 2H), 1,77 (d, 2H), 1,92 (t, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,76 (d, 2H), 3,67 - 3,81 (m, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,61 - 7,71 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,99 (d, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,54 (s, 1H).

Приклад9.4

N-бензил-3-{2-[(2-ціанофеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-іл}бензамід

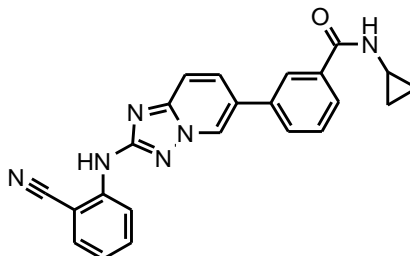


Використовуючи як вихідну речовину Пром10.4, Приклад9.4 готували аналогічно до процедури для приготування Приклад9.1.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 4,51 (d, 2H), 7,13 (t, 1H), 7,18 - 7,26 (m, 1H), 7,27 - 7,38 (m, 4H), 7,51 - 7,75 (m, 4H), 7,83 - 8,05 (m, 4H), 8,25 (s, 1H), 9,15 (t, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,53 (s, 1H).

Приклад9.5

3-{2-[(2-ціанофеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-іл}-N-циклопропілбензамід

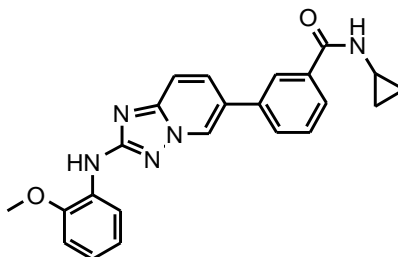


Використовуючи як вихідну речовину Пром10.4, Приклад9.5 готували аналогічно до процедури для приготування Приклад9.1.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 0,51 - 0,60 (m, 2H), 0,65 - 0,77 (m, 2H), 2,73 - 2,92 (m, 1H), 7,15 (td, 1H), 7,50 - 7,58 (m, 1H), 7,60 - 7,70 (m, 2H), 7,73 (dd, 1H), 7,81 (dt, 1H), 7,90 (dt, 1H), 7,94 - 8,03 (m, 2H), 8,13 (t, 1H), 8,53 (d, 1H), 9,20 (dd, 1H), 9,53 (s, 1H).

## Приклад10.1

N-циклопропіл-3-{2-[(2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-іл}бензамід



5

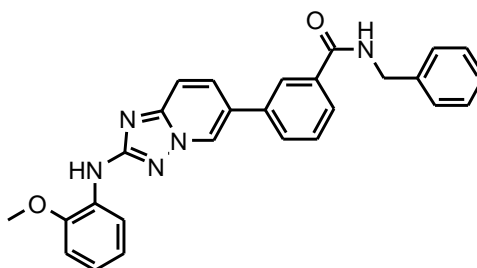
Використовуючи як вихідну речовину Пром11.3, Приклад10.1 готували аналогічно до процедури для приготування Приклад9.1.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 0,50 - 0,61 (m, 2H), 0,65 - 0,77 (m, 2H), 2,76 - 2,90 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 6,86 - 7,05 (m, 3H), 7,47 - 7,58 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,93 - 8,04 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,18 - 8,25 (m, 1H), 8,54 (d, 1H), 9,21 (s, 1H).

10

## Приклад10.2

N-бензил-3-{2-[(2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-іл}бензамід



15

Використовуючи як вихідну речовину Пром11.3, Приклад10.2 готували аналогічно до процедури для приготування Приклад9.1.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [част. на млн.] = 3,85 (s, 3H), 4,51 (d, 2H), 6,87 - 7,04 (m, 3H), 7,17 - 7,26 (m, 1H), 7,27 - 7,37 (m, 4H), 7,53 - 7,61 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,84 - 8,05 (m, 4H), 8,15 - 8,23 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 9,15 (t, 1H), 9,23 (s, 1H).

20

Крім того, сполуки формули (I) відповідно до даного винаходу можуть бути перетворені в будь-яку сіль, як описано в даній заявці, за допомогою будь-якого з методів, які відомі фахівцям в даній галузі техніки. Аналогічно до цього, будь-яка сіль сполуки формули (I) відповідно до даного винаходу може бути перетворена у вільну сполуку, за допомогою будь-якого з методів, які відомі фахівцям в даній галузі техніки.

25

Фармацевтичні композиції сполук згідно з винаходом

Даний винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять одну або декілька сполук даного винаходу. Ці композиції також можуть використовуватися для досягнення бажаного фармакологічного ефекту шляхом введення пацієнтові, який цього потребує. Пацієнт, для цілей даного винаходу, являє собою ссавця, включаючи людину, що потребує лікування конкретного стану або захворювання. Таким чином, даний винахід включає фармацевтичні композиції, які включають фармацевтично прийнятний носій і фармацевтично ефективну кількість сполуки, або її солі, згідно із даним винаходом. Фармацевтично прийнятний носій переважно являє собою носій, який є відносно нетоксичним і нешкідливим для пацієнта при концентраціях, що узгоджується з ефективною активністю активного компонента, таким чином, що будь-які побічні ефекти, приписувані носієві, не приводять до ослаблення сприятливих ефектів активного компонента. Фармацевтично ефективна кількість сполуки переважно являє собою таку кількість, яка забезпечує результат або впливає на конкретний стан, що піддається лікуванню. Сполуки відповідно до даного винаходу можуть вводитися з фармацевтично прийнятними носіями, добре відомими в даній галузі, використовуючи будь-які ефективні загальноприйняті дозовані лікарські форми, включаючи препарати з негайним, повільним і вповільненим вивільненням, перорально, парентерально, місцево, назально, офтальмічно, оптично, під'язиково, ректально, вагінально, і ін.

40

Для перорального введення, сполуки можуть бути приготовлені у вигляді твердих або рідких препаратів, таких як капсули, пігулки, таблетки, пастилки, коржі, розплави, порошки, розчини, суспензії, або емульсії, і можуть бути приготовлені відповідно до методів, добре відомих у даній галузі для приготування фармацевтичних композицій. Тверді дозовані лікарські форми можуть

5 являти собою капсулу, яка може бути звичайного типу, що має оболонку із твердого або м'якого желатину, що містить, наприклад, поверхнево-активні речовини, змашувальні речовини, і інертні наповнювачі, такі як лактоза, сахароза, фосфат кальцію, і кукурудзяний крохмаль.

В іншому варіанті здійснення, сполуки згідно із даним винаходом можуть бути таблетовані із загальноприйнятими основами таблеток, такими як лактоза, сахароза й кукурудзяний крохмаль, у комбінації зі сполучними, такими як гуміарабік, кукурудзяний крохмаль або желатин, дезінтегруючими агентами, призначеними для полегшення розпаду й розчинення таблеток після введення, такими як картопляний крохмаль, альгінова кислота, кукурудзяний крохмаль, і гуарова камедь, трагакантова камедь, гуміарабік, змашувальними речовинами, призначеними для поліпшення плинності грануляту таблеток і для запобігання адгезії матеріалу таблеток до

10 поверхні таблетувальних голівок і пуансонів, наприклад, тальк, стеаринова кислота, або стеарат магнію, кальцію або цинку, барвниками, фарбуючими речовинами, і ароматизаторами, такими як м'ята перцева, вінтергрєневе масло, або вишневий ароматизатор, призначеними для посилення естетичних якостей таблеток і надання їм більшої прийнятності для пацієнта. Підходящі наповнювачі для застосування в пероральних рідких дозованих формах включають

20 дифосфат кальцію й розріджувачі, такі як вода й спирти, наприклад, етанол, бензиловий спирт, і поліетиленові спирти, або з або без додавання фармацевтично прийнятної поверхнево-активно речовини, суспендуючого агента або емульгуючого агента. Інші різні матеріали можуть бути присутні у вигляді покриттів або іншим образом модифікувати фізичну форму дозованої одиниці. Наприклад, таблетки, пігулки або капсули можуть бути покриті за допомогою шелаку,

25 цукру або обох речовин.

Дисперговані порошки й гранули придатні для приготування водної суспензії. Вони забезпечують активний компонент у суміші з диспергуючим або змочувальним агентом, суспендуючим агентом і один або декількома консервантами. Підходящі диспергуючі або змочувальні агенти й суспендуючі агенти являють собою ті агенти, які вже згадані вище. Також

30 можуть бути присутні додаткові наповнювачі, наприклад, такі як підсолоджувачі, ароматизатори й барвники, вказані вище.

Фармацевтичні композиції згідно із даним винаходом також можуть бути представлені у формі масло-в-воді емульсії. Масляна фаза може являти собою рослинну олію, таку як рідкий парафін або суміші рослинних олій. Підходящі емульгуючі агенти можуть являти собою (1) камеді, що зустрічаються в природі, такі як гуміарабік і трагакантова камедь, (2) фосфатиди, що зустрічаються в природі, такі як соєві боби й лецитин, (3) складні ефіри або неповні складні ефіри, що мають походження з жирних кислот і ангідридів гекситу, наприклад, сорбітан моноолеат, (4) продукти конденсації вказаних неповних ефірів з етилен оксидом, наприклад,

35 поліоксіетилєн сорбітан моноолеат. Емульсії також можуть містити підсолоджувачі й ароматизуючі агенти.

Масляні суспензії можуть бути приготовлені шляхом суспендування активного компонента в рослинній олії, такому як, наприклад, арахісова олія, маслинова олія, кунжутна олія або кокосове масло, або в мінеральному маслі, такому як рідкий парафін. Масляні суспензії можуть містити загусник, такий як, наприклад, бджолиний віск, твердий парафін, або цетиловий спирт.

45 Суспензії також можуть містити один або декілька консервантів, наприклад, етил або н-пропіл п-гідроксибензоат; один або декілька барвників; один або декілька ароматизуючих агентів; і один або декілька підсолоджувачів, таких як сахароза або сахарин.

Сиропи й еліксири можуть бути приготовлені з підсолоджувачами, такими як, наприклад, гліцерин, пропілен гліколь, сорбіт або сахароза. Такі препарати також можуть містити пом'якшувачий засіб, і консервант, такий як метил і пропіл парабени й ароматизатори й барвники.

50

Сполуки згідно із даним винаходом також може вводитися парентерально, тобто, підшкірно, внутрішньовенно, внутрішньоочно, внутрішньосуглобово, внутрішньом'язево, або внутрішньоочеревинно, у вигляді ін'єктованих дозувань сполуки в переважно фізіологічно прийнятному розріджувачі з фармацевтичним носієм, який може являти собою стерильну рідину або суміш рідин, таких як вода, сольовий розчин, водяні розчини декстрази й родинних цукрів, спирт, такий як етанол, ізопропанол, або гексадециловий спирт, гліколі, такі як пропілен гліколь або поліетилен гліколь, гліцерин кеталі, такі як 2,2-диметил-1,1-діоксолан-4-метанол, прості ефіри, такі як полі(етилєн гліколь) 400, масло, жирна кислота, складний ефір жирної кислоти

60 або, гліцерид жирної кислоти, або гліцерид ацетилованої жирної кислоти, з або без додавання

фармацевтично прийнятної поверхнево-активної речовини, такого як мило або детергент, суспендуючий агент, такий як пектин, карбомери, метицелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, або карбоксиметилцелюлоза, або емульгуючий агент і інші фармацевтичні ад'юванти.

5 Прикладами масел, які можуть використовуватися в парентеральних препаратах згідно із даним винаходом, є масла нафтового, тваринного, рослинного, або синтетичного походження, наприклад, арахісова олія, соєва олія, кунжутна олія, бавовняна олія, кукурудзяна олія, 10 маслинова олія, вазелінове масло й мінеральне масло. Підходящими жирними кислотами є олеїнова кислота, стеаринова кислота, ізостеаринова кислота й міристинова кислота. Підходящими складними ефірами жирних кислот є, наприклад, етил олеат і ізопропіл міристат. Підходящі масла включають солі лужних металів, амонію, і триетаноламіну й жирних кислот і 15 підходящі детергенти включають катіонні детергенти, наприклад, диметил діалкіл амоній галогеніди, алкіл піридиній галогеніди, і алкіламін ацетати; аніонні детергенти, наприклад, алкіл, арил, і олефін сульфонати, алкіл, олефін, простий ефір, і моногліцерид сульфати, і сульфосукцинати; неіонні детергенти, наприклад, жирні амін оксиди, алканоламіди жирних 20 кислот, і співполімери полі(оксіетилен-оксипропілен)в або етилен оксиди або пропілен оксиди; і амфотерні детергенти, наприклад, алкіл-бета-амінопропіонати, і 2-алкілімідазолін четвертинні амонієві солі, а також у вигляді сумішей.

Парентеральні композиції згідно із даним винаходом типово будуть містити від приблизно 20 0,5 % до приблизно 25 % за вагою активного компонента в розчині. Консерванти й буфери також можуть використовуватися сприятливо. Для мінімізації або виключення подразнення в ділянці ін'єкції, такі композиції можуть містити неіонну поверхнево-активну речовину, що має гідроліпідний баланс (HLB) переважно від приблизно 12 до приблизно 17. Кількість поверхнево-активної речовини в такому препараті переважно знаходиться в діапазоні від приблизно 5 % до 25 приблизно 15 % за вагою. Поверхнево-активна речовина може являти собою один компонент, що має вищевказане HLB, або може являти собою суміш двох або більш компонентів, що мають бажане HLB.

Прикладами поверхнево-активних речовин, використовуваних у парентеральних препаратах, є клас складних ефірів поліетилен сорбітану й жирних кислот, наприклад, сорбітан 30 моноолеат, і високомолекулярні аддукти етилен оксиду з гідрофобною основою, утворені шляхом конденсації пропілен оксиду пропілен гліколем.

Фармацевтичні композиції можуть бути представлені у формі стерильних водних суспензій для ін'єкцій. Такі суспензії можуть бути приготовлені відповідно до відомих методів з використанням підходящих диспергуючих або змочувальних агентів і суспендуючих агентів, 35 таких як, наприклад, натрій карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, альгінат натрію, полівінілпіролідон, трагакантова камедь і гуміарабік; диспергуючі або змочувальні агенти, які можуть являти собою фосфатиди, що зустрічається в природі, такий як лецитин, продукт конденсації алкілен оксиду з жирною кислотою, наприклад, поліоксіетилен стеарат, продукт конденсації етилен оксиду із довголанцюговим аліфатичним спиртом, 40 наприклад, гептадека-етиленоксицетанол, продукт конденсації етилен оксиду з неповним складним ефіром, що має походження з жирної кислоти й гекситу, такий як поліоксіетилен сорбіт моноолеат, або продукт конденсації етилен оксиду з неповним складним ефіром, що має походження з жирної кислоти й ангідриду гекситу, наприклад, поліоксіетилен сорбітан моноолеат.

45 Стерильний препарат для ін'єкцій також може являти собою стерильний розчин для ін'єкцій або суспензію в нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або носії. Розріджувачі й розчинники, які можуть застосовуватися, являють собою, наприклад, воду, розчин Рінгера, ізотонічні розчини хлориду натрію й ізотонічні розчини глюкози. Додатково, стерильні нелетучі масла загальноприйняте застосовуються як розчинники або суспендує середовище. Для цієї 50 мети, може застосовуватися будь-яке м'яке, нелетке масло, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Додатково, жирні кислоти, такі як олеїнова кислота, можуть використовуватися в препаратах для ін'єкцій.

Композиція згідно з винаходом також може вводиться у формі супозиторіїв для ректального введення лікарського засобу. Ці композиції можуть бути приготовлені шляхом змішування 55 лікарського засобу з підходящим неподрозднювальним наповнювачем, який є твердим при звичайних температурах, але рідких при ректальній температурі й, таким чином, буде розплавлятися в прямій кишці, вивільняючи лікарський засіб. Такі матеріали являють собою, наприклад, масло какао й поліетилен гліколь.

Іншим препаратом, застосовуваним у способах згідно із даним винаходом, є трансдермальні 60 системи доставки ("пластири"). Такі трансдермальні пластири можуть використовуватися для

забезпечення безперервної або переривчастої інфузії сполук даного винаходу в контрольованих кількостях. Конструкція й використання трансдермальних пластрів для доставки фармацевтичних агентів добре відомо в даній галузі (див., наприклад, патент US № 5,023,252, виданий 11 червня 1991 р., включений у дану заявку як посилання). Такі пластри

5 можуть бути сконструйовані для безперервної, пульсуючої або "за необхідністю" доставки фармацевтичних агентів.

Препарати з контрольованим вивільненням для парентерального введення включають ліпосомальні, полімерні мікросферні й полімерні гелеві препарати, які відомі в даній галузі.

Може бути бажаним або необхідним вводити фармацевтичну композицію пацієнтові за допомогою механічного обладнання доставки. Конструкція й використання механічних обладнань доставки для доставки фармацевтичних агентів добре відомо в даній галузі техніки. Прямі технології для введення лікарського засобу, наприклад, у головний мозок звичайно включає розміщення катетера для доставки лікарського засобу в систему шлуночків пацієнта для обходу гематоенцефалічного бар'єру. Одна з таких імплантованих систем доставки,

15 використовується для транспорту засобів у специфічні анатомічні ділянки організму, описана в патенті US № 5,011,472, виданому 30 квітня 1991 р.

Композиції згідно з винаходом також можуть містити інші загальноприйняті фармацевтично прийнятні інгредієнти, які звичайно позначаються як носії або розріджувачі, якщо це необхідно або бажано. Можна використовувати загальноприйняті процедури для приготування таких композицій у підходящих дозованих формах. Такі інгредієнти й процедури включають ті, які описані в наступних посиланнях, кожна з яких включена в дану заявку як посилання: Powell, M.F. і ін., "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G. "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349; і Nema, S. і ін., "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171.

Звичайно використовувані фармацевтичні компоненти, які можуть використовуватися як підходящі для приготування композицій для вибраного шляху введення, включають:

30 підкислювачі (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, оцтову кислоту, лимонну кислоту, фумарову кислоту, соляну кислоту, азотну кислоту);

підлугуючі агенти (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, аміачний розчин, карбонат амонію, діетаноламін, моноетаноламін, гідроксид калію, борат натрію, карбонат натрію, гідроксид натрію, триетаноламін, троламін);

35 абсорбенти (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, порошкоподібна целюлоза й активоване вугілля);

гази, використовувані для розпилення аерозолів (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, вуглекислий газ,  $\text{CCl}_2\text{F}_2$ ,  $\text{F}_2\text{ClC}-\text{CClF}_2$  і  $\text{CClF}_3$ )

агенти, що витісняють повітря (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, азот і аргон);

40 протигрибкові консерванти (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, бензойна кислота, бутилпарабен, етилпарабен, метилпарабен, пропілпарабен, бензоат натрію);

антимікробні консерванти (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, хлорид бензалконію, хлорид бензетонію, бензиловий спирт, цетилпіридиній хлорид, хлорбутанол, фенол, фенілетиловий спирт, фенілртутний нітрат і тимеросал);

45 антиоксиданти (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, аскорбінову кислоту, аскорбил пальмітат, бутилований гідроксіанізол, бутилований гідрокситолуол, фосфорноватиста кислота, монотіогліцерин, пропіл галат, аскорбат натрію, бісульфіт натрію, натрій формальдегід сульфоксилат, метабісульфіт натрію);

50 зв'язувальні речовини (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, блокспівполімери, природні й синтетичні гуми, поліакрилати, поліуретани, силікони, полісилоксани й співполімери стирол-бутадієн);

сполучні агенти (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, метафосфат калію, дикалій фосфат, ацетат натрію, безводний цитрат натрію й натрій цитрат дигідрат)

55 речовини-носії (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, сироп гуміарабіуа, ароматичний сироп, ароматичний еліксир, вишневий сироп, сироп какао, апельсиновий сироп, сироп, кукурудзяна олія, мінеральне масло, арахісова олія, кунжутна олія, бактеріостатичний хлорид натрію для ін'єкцій і бактеріостатична вода для ін'єкцій)

хелатоутворюючі агенти (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, динатрію едетат і едетова кислота)

барвники (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, FD&C Red No. 3, FD&C Red No. 20, FD&C Yellow No. 6, FD&C Blue No. 2, D&C Green No. 5, D&C Orange No. 5, D&C Red No. 8, карамель і оксид заліза III червоний);

освітлюючі речовини (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, бентоніт);

5 емульгуючі агенти (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, гуміарабік, кетомакроголь, цетиловий спирт, гліцерил моностеарат, лецитин, сорбітан моноолеат, поліоксіетилен 50 моностеарат);

інкапсулюючі агенти (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, желатин і целюлоза ацетат фталат)

10 ароматизатори (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, анісова олія, коричня олія, какао, ментол, апельсинова олія, олія м'яти перцевої й ванілін);

гігроскопічні речовини (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, гліцерин, пропілен гліколь і сорбіт);

15 відмучувальні засоби (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, мінеральне масло й гліцерин);

масла (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, арахісова олія, мінеральне масло, маслинова олія, арахісова олія, кунжутна олія й рослинна олія);

20 мазеві основи (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, ланолін, гідрофільну мазь, поліетилен гліколь мазь, вазелінове масло, гідрофільне вазелінове масло, білу мазь, жовту мазь, і мазь на основі рожевої води);

25 підсилювачі проникнення (трансдермальна доставка) (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, моногідрокси або полігідрокси спирти, моно- або полівалентні спирти, насичені або ненасичені жирні спирти, насичені або ненасичені жирні складні ефіри, насичені або ненасичені дикарбонові кислоти, ефірні масла, похідні фосфатидилу, цефалін, терпени, аміди, прості ефіри, кетони й сечовини)

пластифікатори (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, діетил фталат і гліцерин);

30 розчинники (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, етанол, кукурудзяна олія, бавовняна олія, гліцерин, ізопропанол, мінеральне масло, олеїнова кислота, арахісова олія, очищена вода, вода для ін'єкцій, стерильна вода для ін'єкцій і стерильна вода для зрошення);

загусники (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, цетиловий спирт, віск цетилових складних ефірів, мікрокристалічний віск, парафін, стеариловий спирт, білий віск і жовтий віск);

35 основи супозиторіїв (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, масло какао й поліетилен гліколі (суміші));

поверхнево-активні речовини (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, хлорид бензалконію, ноноксинол 10, окстоксинол 9, полісорбат 80, натрій лаурил сульфат і сорбітан моно-пальмітат);

40 суспендуючі агенти (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, агар, бентоніт, карбомери, натрій карбоксиметилцелюлоза, гідроксіетил целюлоза, гідроксипропіл целюлоза, гідроксипропіл метилцелюлоза, каолін, метилцелюлоза, трагакант і вігум);

підсолоджувачі (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, аспартам, декстроза, гліцерин, маніт, пропілен гліколь, сахарин натрію, сорбіт і сахароза);

45 антиадгезиви для таблеток (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, стеарат магнію й тальк);

50 сполучні для таблеток (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, гуміарабік, альгінова кислота, натрій карбоксиметилцелюлоза, цукор, що стискається, етилцелюлоза, желатин, рідка глюкоза, метилцелюлоза, не-зшитий полівініл піролідон, і прежелатинізований крохмаль);

розріджувачі для таблеток і капсул (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, двохосновний фосфат кальцію, каолін, лактоза, маніт, мікрокристалічна целюлоза, порошкоподібна целюлоза, обложений карбонат кальцію, карбонат натрію, фосфат натрію, сорбіт і крохмаль);

55 агенти для покриття таблеток (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, рідка глюкоза, гідроксіетил целюлоза, гідроксипропіл целюлоза, гідроксипропіл метилцелюлоза, метилцелюлоза, етилцелюлоза, целюлоза ацетат фталат і шелак);

наповнювачі для прямого пресування таблеток (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, двохосновний фосфат кальцію);

розпушувачі для таблеток (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, альгінова кислота, кальцій карбоксиметилцелюлоза, мікрокристалічна целюлоза, полакрилін кальцію, поперечно зшитий полівінілпіролідон, альгінат натрію, натрій крохмаль гліколят і крохмаль);

5 ковзні речовини для таблеток (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, колоїдний кремнезем, кукурудзяний крохмаль і тальк);

змащувальні речовини для таблеток (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, стеарат кальцію, стеарат магнію, мінеральне масло, стеаринова кислота й стеарат цинку);

10 світлонепроникні речовини для таблеток/капсул (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, діоксид титану);

поліруючі речовини для таблеток (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, карнаубський віск і білий віск);

15 загусники (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, бджолиний віск, цетиловий спирт і парафін);

речовини, що регулюють тонічність (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, декстроза й хлорид натрію);

20 речовини, що підвищують в'язкість (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, альгінова кислота, бентоніт, карбомери, натрій карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, полівініл піролідон, альгінат натрію й трагакантова камедь); і

змочувальні агенти (приклади включають, але не обмежуючись тільки ними, гептадекаетилен оксидетанол, лецитини, сорбіт моноолеат, поліоксіетилен сорбіт моноолеат, і поліоксіетилен стеарат).

25 Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу можуть бути проілюстровані в такий спосіб:

Стерильний ВВ розчин: 5 мг/мл розчин бажаної сполуки згідно із даним винаходом може бути приготовлений, використовуючи стерильну воду для ін'єкцій, і значення рН коригували при необхідності. Розчин розводили для введення до 1-2 мг/мл за допомогою стерильної 5 % декстрази й вводили у вигляді ВВ інфузії протягом приблизно 60 хвилин.

30 Ліофілізований порошок для ВВ введення: Стерильний препарат може бути приготовлений з використанням (i) 100-1000 мг бажаної сполуки згідно із даним винаходом у вигляді ліофілізованого порошку, (ii) 32-327 мг/мл цитрату натрію, і (iii) 300-3000 мг Декстрану 40. Склад відновлювали за допомогою стерильного сольового розчину для ін'єкцій або декстрази 5 % до концентрації 10-20 мг/мл, який надалі розводили за допомогою сольового розчину або декстрази 5 % до 0,2-0,4 мг/мл, і вводили або у вигляді ВВ болюсу або у вигляді ВВ інфузії протягом 15-60 хвилин.

Внутрішньом'язова суспензія: Може бути приготовлений наступний розчин або суспензія, для внутрішньом'язової ін'єкції:

40 50 мг/мл бажаного, водонерозчинної сполуки згідно із даним винаходом

5 мг/мл натрій карбоксиметилцелюлози

4 мг/мл TWEEN 80

9 мг/мл хлориду натрію

9 мг/мл бензилового спирту

45 Капсули із твердою оболонкою: Велика кількість капсул готують шляхом заповнення стандартних твердих галантинових капсул, що складаються із двох частин, кожної за допомогою 100 мг порошкоподібного активного компонента, 150 мг лактози, 50 мг целюлози й 6 мг стеарату магнію.

50 М'які желатинові капсули: Готували суміш активного компонента в легко засвоюваній олії, такий як соєва олія, бавовняна олія або маслинова олія, і ін'єкували за допомогою поршневого насоса прямого витиснення в розплавлений желатин з утвором капсул, що містять 100 мг активного компонента. Капсули промивали й висушували. Активний компонент може бути розчинений у суміші поліетилен гліколю, гліцерину й сорбіту для приготування лікарської суміші, що змішується з водою.

55 Таблетки: Велику кількість таблеток готують за допомогою загальноприйнятих процедур таким чином, що дозована одиниця являє собою 100 мг активного компонента, 0,2 мг колоїдного діоксиду кремнію, 5 мг стеарату магнію, 275 мг мікрокристалічної целюлози, 11 мг крохмалю, і 98,8 мг лактози. Можна застосовувати підходящі водні й неводні покриття для підвищення смакових якостей, поліпшення ясності й стабільності або вповільненої абсорбції.

60 Таблетки/Капсули зі швидким вивільненням: Існують тверді пероральні дозовані форми, приготовлені за допомогою загальноприйнятих і нових процесів. Ці одиниці ухвалюють

перорально без води для швидкого розчинення й доставки лікарського засобу. Активний компонент змішують у рідині, що містить компонент, такий як цукор, желатин, пектин і підсолоджувачі. Ці рідини затвердівають у тверді таблетки або каплетки шляхом ліофілізації й технологій твердофазної екстракції. Лікарські сполуки можуть бути спресовані з в'язкоеластичними й термоеластичними цукрами й полімерами або шипучими компонентами для одержання пористих матриць, призначених для швидкого вивільнення, без необхідності використання води.

#### Комбіновані терапії

Сполуки згідно із даним винаходом можуть вводитися у вигляді єдиного фармацевтичного засобу або в комбінації з одним або декількома іншими фармацевтичними засобами, де комбінація не викликає неприйнятних побічних дій. Даний винахід стосується також таких комбінацій. Наприклад, сполуки згідно із даним винаходом можна комбінувати з відомими анти-гіпер-проліферативними або іншими індикаторними засобами, і подібними, як у вигляді сумішей, так і у вигляді їх комбінацій. Інші індикаторні засоби включають, але не обмежуючись тільки ними, анти-ангіогенні засоби, інгібітори мітозу, алкілуючі засоби, антиметаболіти, ДНК-інтеркалюючі антибіотики, інгібітори фактори росту, інгібітори клітинного циклу, інгібітори ферментів, інгібітори топоізомерази, модифікатори біологічної відповіді, або анти-гормони.

Додатковий фармацевтичний засіб може являти собою альдеслейкін, алендронова кислота, альфаферон, алітретиніон, алопуринол, алоприм, алокси, алтретамін, аміноглутетимід, аміфостин, амрубіцин, амсакрин, анастрозол, анзмет, аранесп, арглабін, триоксид миш'яку, аросастин, 5-азацитидин, азатіоприн, BCG або принада BCG, бестатин, бетаметазон ацетат, бетаметазон натрій фосфат, бексаротен, блеоміцин сульфат, броксуридин, бортезоміб, бусульфат, кальцитонін, кампат, капецитабін, карбоплатин, казодекс, цефезон, целмолейкін, церубідин, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибін, кладрибін, клодронова кислота, циклофосфамід, цитарабін, дакарбазин, дактиноміцин, Dauphoxome, декадрон, декадрон фосфат, делестроген, денілейкін дифтитокс, депо-медрол, деслорелін, дексразоксан, діетилстильбестрол, дифлукан, доцетаксел, доксифлуридин, доксорубіцин, дронабінол, DW-166HC, елігард, елітек, еленс, еменд, епірубіцин, епоетин альфа, епоген, ептаплатин, ергамізол, естрас, естрадіол, естрамусти́н фосфат натрій, етиніл естрадіол, етіол, етидронова кислота, етопозид, етопозид, фадрозол, фарстон, філграстим, фінастерид, фліграстим, флоксуридин, флуконазол, флударабін, 5-фтордезоксіуридин монофосфат, 5-фторурацил (5-FU), флуоксиместерон, флутамід, форместан, фостеабін, фотемустин, фулвестрант, гаммагарт, гемцитабін, гемтузумаб, глєевек, гліадел, гозерелін, гранісетрон HCl, гістрелін, гікамтин, гідрокортизон, еуртро-гідроксіноніладенін, гідроксисечовина, ібритутомаб тіуксетан, ідарубіцин, іфосфамід, інтерферон альфа, інтерферон-альфа 2, інтерферон альфа-2A, інтерферон альфа-2B, інтерферон альфа-n1, інтерферон альфа-n3, інтерферон бета, інтерферон гамма-1a, інтерлейкін-2, інтрон А, іреса, іринотекан, китрил, лентинан сульфат, летрозол, лейковорин, лейпролід, лейпролід ацетат, левамизол, кальцієва сіль левофолінової кислоти, левотроїд, левоксил, ломустин, лонідамін, марінол, мехлоретамін, мекобаламін, медроксипрогестерон ацетат, мегестрол ацетат, мельфалан, менест, 6-меркаптопурин, Месна, метотрексат, метвікс, мілтефозин, міноциклін, мітоміцин С, мітотан, мітоксантрон, Модренал, Міоцет, недаплатин, нейласта, неймега, нейпоген, нілутамід, нолвадекс, NSC-631570, OCT-43, октреотид, ондансетрон HCl, орапред, оксаліплатин, паклітаксел, педіапред, пегаспаргаза, Pegasys, пентостатин, піцибаніл, пілокарпін HCl, пірарубіцин, плікаміцин, порфімер натрій, преднімустин, преднізолон, преднізон, премарин, прокарбазин, прокрит, ралтитрексед, ребіф, реній-186 етидронат, ритуксимаб, роферон-А, ромуртид, салаген, сандостатин, сарграмостим, семустин, сизофіран, собузоксан, солу-медрол, спарфозієва кислота, терапія стовбуровими клітинами, стрептозоцин, стронцій-89 хлорид, синтроїд, тамоксифен, тамсулозин, тазонермін, тастолактон, таксотер, тецелейкін, темозоломід, теніпозид, тестостерон пропіонат, тестред, тіогуанін, тіотепа, тиротропін, тилудронова кислота, топотекан, тореміфен, тозитумомаб, трастузумаб, треосульфат, третиноїн, трексал, триметилмеламін, триметрексед, трипторелін ацетат, трипторелін памоат, UFT, уридин, валрубіцин, веснаринон, вінбластин, вінкрістин, віндезин, вінорелбін, вірулізин, зинекард, зиностатин стимуламер, зофран, ABI-007, аколбіфен, актімун, афінітак, аміноптерин, арзоксифен, азопризніл, атаместан, атрасентан, сорафеніб, авастин, CCI-779, CDC-501, целебрекс, цетуксимаб, криснатол, ципротерон ацетат, децитабін, DN-101, доксорубіцин-MTC, dSLIM, дутастерид, едотекарин, ефлорнітин, ексатекан, фенретинід, гістамін дигідрохлорид, гістрелін гідрогель імплант, гольмій-166 DOTMP, ібандронова кислота, інтерферон гамма, інтрон-PEG, іксабепілон, гемоціанін лімфи равлика, L-651582, ланреотид, лазофоксифен, лібра, лонафарніб, міпроксифен, мінодронат, MC-209, ліпосомний MTP-PE, MX-6, нафарелін, неморубіцин, неовастат, нолатрексед, облімерсен, онко-



TCS, осидем, паклітаксел поліглутамат, памідронат динатрій, PN-401, QS-21, квазепам, R-1549, ралоксифен, ранпірназа, 13-цис-ретиноева кислота, сатраплатин, сеокальцитол, T-138067, тарцева, таксопрексин, тимозин альфа 1, тіазофуридин, типіфарніб, тирапазамін, TLK-286, тореміфен, Transmid-107R, вальсподар, вапреотид, валатаніб, вертепорфін, вінфлюнін, Z-100, золедронова кислота або їх комбінації.

Необов'язкові анти-гіперпроліферативні агенти, які можна додавати в композицію, включають, але не обмежуючись тільки ними, сполуки, перераховані в схемах хіміотерапії злоякісних новоутворень в 11-ому виданні, (1996), яке в такий спосіб включене в дану заявку як посилання, такі як аспарагіназа, блеоміцин, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, цисплатин, коласпаза, циклофосфамід, цитарабін, дакарбазин, дактиномицин, даунорубіцин, доксорубіцин (адіаміцин), епірубіцин, етопозид, 5-фторурацил, гексаметилмеламін, гідроксисечовина, іфосфамід, іринотекан, лейковорин, ломустин, мехлоретамін, 6-меркаптопурин, Месна, метотрексат, мітоміцин С, мітоксантрон, преднізолон, преднізон, прокарбазин, ралоксифен, стрептозоцин, тамоксифен, тіогуанін, топотекан, вінбластин, вінкрестин, і віндезин.

Інші анти-гіперпроліферативні агенти, придатні для застосування з композицією згідно з винаходом, включають, але не обмежуючись тільки ними, ті сполуки, які загально визнане використовуються для лікування пухлинних захворювань в Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (дев'яте видання), редактор Molinoff і ін., опубл. Mcgraw-Hill, сторінки 1225-1287, (1996), яке в такий спосіб включене в дану заявку як посилання, такі як аміноглютетимід, L-аспарагіназа, азатіоприн, 5-азацитидин кладрибін, бусульфамід, діетилстильбестрол, 2',2'-дифтордезоксцитидин, доцетаксел, еритрогідроксиналіл аденин, етиніл естрадіол, 5-фтордезоксіуридин, 5-фтордезоксіуридин монофосфат, флударабін фосфат, флуоксиместерон, флутамід, гідроксипрогестерон капроат, ідарубіцин, інтерферон, медроксипрогестерон ацетат, мегестрол ацетат, мельфалан, мітотан, паклітаксел, пентостатин, N-фосфоноацетил-L-аспартат (PALA), плікаміцин, семустин, теніпозид, тестостерон пропіонат, тіотепа, триметилмеламін, уридин, і вінорелбін.

Інші анти-гіперпроліферативні агенти, придатні для застосування з композицією згідно з винаходом, включають, але не обмежуючись тільки ними, інші протиракові засоби, такі як епотилон і його похідні, іринотекан, ралоксифен і топотекан.

Сполуки згідно з винаходом також можуть вводитися в комбінації з білковими лікарськими засобами. Такі білкові лікарські засоби, придатні для лікування злоякісного новоутворення або інших ангіогенних порушень і для застосування з композиціями згідно з винаходом, включають, але не обмежуючись тільки ними, інтерферон (наприклад, інтерферон альфа, бета, або гамма.) надагоністичні моноклональні антитіла, Тубінген, TRP-1 білкова вакцина, Колостринін, анти-FAP анттело, YH-16, гемтузумаб, інфліксимаб, цетуксимаб, трастузумаб, денілейкін дифтітокс, ритуксимаб, тимозин альфа 1, бевацизумаб, мекасермін, мекасермін рінфабат, опрелвекін, наталізумаб, rhMBL, MFE-CP1 + ZD-2767-P, ABT-828, ErbB2-специфічний імунотоксин, SGN-35, MT-103, рінфабат, AS-1402, B43-геністеїн, радіоімунотерапевтичні засоби на основі L-19, AC-9301, NY-ESO-1 вакцина, IMC-1C11, CT-322, rhcc10, r(m)CRP, Morab-009, авіскупін, MDX-1307, Her-2 вакцина, APC-8024, Ngr-hTNF, rhH1.3, IGN-311, Ендостатин, волоциксимаб, PRO-1762, лексатумумаб, SGN-40, пертузумаб, EMD-273063, L19-IL-2 злитий білок, PRX-321, CNTO-328, MDX-214, тигапотид, CAT-3888, лабетузумаб, лінтузумаб, зв'язаний з радіоактивним ізотопом, що емітує альфа-частинки, EM-1421, Hyperacute вакцина, тукотузумаб целмолейкін, галиксимаб, HPV-16-E7, Javelin - рак передміхурової залози, Javelin - меланома, NY-ESO-1 вакцина, EGF вакцина, CYT-004-melqbg10, WT1 пептид, ореговумаб, офатумумаб, залутумумаб, цинтредекин безудотокс, WX-G250, Альбуферон, афліберцепт, денозумаб, вакцина, CTR-37, ефунгумаб, або 131I-снтнт-1/В. Моноклональні антитіла, придатні як білкові лікарські засоби, включають, але не обмежуючись тільки ними, муromонаб-CD3, абциксимаб, едреколомаб, даклізумаб, гентузумаб, алемтузумаб, ібритумумаб, цетуксимаб, бевацизумаб, ефалізумаб, адаліумаб, омалізумаб, муromамаб-CD3, ритуксимаб, даклізумаб, трастузумаб, палівізумаб, базиликсимаб, і інфліксимаб.

У цілому, застосування цитотоксичних і/або цитостатичних засобів у комбінації зі сполукою або композицією згідно із даним винаходом буде служити для:

(1) одержання кращої ефективності для зменшення росту пухлини або навіть елімінації пухлини в порівнянні із введенням будь-якого засобу окремо,

(2) забезпечення введення менших кількостей для введення хіміотерапевтичних засобів,

(3) забезпечення хіміотерапевтичного лікування, яке добре переноситься пацієнтом з меншою кількістю шкідливих фармакологічних ускладнень, які спостерігаються для хіміотерапій із застосуванням одного агента й певних інших комбінованих терапій,

(4) забезпечення лікування більш широкого спектра різних типів злоякісних новоутворень у ссавців, особливо в людей,

(5) забезпечення більш високого ступеня відповіді для лікованих пацієнтів,

(6) забезпечення більш тривалого часу виживання для лікованих пацієнтів у порівнянні зі стандартними хіміотерапевтичними лікуваннями,

(7) забезпечення більш тривалого часу до прогресування пухлини, і/або

(8) одержання результатів ефективності й переносимості принаймні фактично таких, що й для агентів, використовуваних окремо, у порівнянні з відомими прикладами, де інші комбінації протиракових засобів приводять до антагоністичних ефектів.

10 Способи сенсibilізації клітин – Іонізуюче випромінювання

В іншому варіанті здійснення даного винаходу, сполука даного винаходу може використовуватися для сенсibilізації клітини до іонізуючого випромінювання. Тобто, лікування клітини за допомогою сполуки згідно із даним винаходом перед променевою терапією клітин надає клітині більшу чутливість до uszkodження ДНК і клітинної загибелі, ніж було б для клітини за відсутності будь-якого лікування із застосуванням сполуки згідно з винаходом. В одному

аспекті, клітину лікують за допомогою принаймні однієї сполуки згідно з винаходом. Таким чином, даний винахід також забезпечує спосіб знищення клітини, де клітині вводять одну або декілька сполук згідно з винаходом у комбінації із загальноприйнятою променевою терапією.

20 Даний винахід також забезпечує спосіб надання клітині більшої чутливості до клітинної загибелі, де клітину лікують за допомогою однієї або декількох сполук згідно з винаходом перед лікуванням клітини для викликання або індукування клітинної загибелі. В одному аспекті, після лікування клітини за допомогою однієї або декількох сполук згідно з винаходом, клітину лікують за допомогою принаймні однієї сполуки, або принаймні одного методу, або їх комбінації, для

25 викликання uszkodження ДНК для інгібування функціонування нормальної клітини або для знищення клітини. В одному варіанті здійснення, клітину знищують шляхом обробки клітини за допомогою принаймні одного агента, що ушкоджує ДНК. Тобто, після лікування клітини за допомогою однієї або декількох сполук згідно з винаходом для сенсibilізації клітини до клітинної загибелі, клітину лікують за допомогою принаймні одного агента, що ушкоджує ДНК, для знищення клітини. Агенти, що ушкоджують ДНК, придатні в даному винаході, включають, але не обмежуючись тільки ними, хіміотерапевтичні засоби (наприклад, цисплатинум), іонізуюче випромінювання (рентгенівські промені, ультрафіолетове випромінювання), карциногенні речовини, і мутагенні речовини.

35 В іншому варіанті здійснення, клітину знищують шляхом обробки клітини за допомогою принаймні одного методу для викликання або індукування uszkodження ДНК. Такі методи включають, але не обмежуючись тільки ними, активацію шляху передачі сигналів у клітинах, який приводить до uszkodження ДНК, якщо шлях активований, інгібування шляху передачі сигналів у клітинах, який приводить до uszkodження ДНК, якщо шлях інгбований, і індукування біохімічних змін у клітині, де зміна приводить до uszkodження ДНК. Як необмежуючий приклад, може бути інгбований шлях репарації ДНК у клітині, у такий спосіб запобігає репарація

40 uszkodження ДНК і це приводить до атипового накопичення uszkodження ДНК у клітині. В одному аспекті винаходу, сполуку згідно з винаходом вводять у клітину перед іонізуючим опроміненням або іншою індукцією uszkodження ДНК у клітині. В іншому аспекті винаходу, сполуку згідно з винаходом вводять у клітину одночасно з іонізуючим опроміненням або іншою індукцією uszkodження ДНК у клітині. У ще іншому аспекті винаходу, сполуку згідно з винаходом вводять у клітину відразу після початку впливу іонізуючого опромінення або іншої індукції uszkodження ДНК у клітині.

50 В іншому аспекті, клітина знаходиться в умовах *in vitro*. В іншому варіанті здійснення, клітина знаходиться в умовах *in vivo*.

Як вказано вище, несподівано було виявлено, що сполуки відповідно до даного винаходу ефективно інгбують Mps-1 і, отже, можуть використовуватися для лікування або профілактики захворювань неконтрольованого росту, проліферації та/або виживання клітин, невідповідних клітинних імунних відповідей, або невідповідних клітинних запальних відповідей, або захворювань, які супроводжуються неконтрольованим ростом, проліферацією та/або виживанням клітин, невідповідними клітинними імунними відповідями, або невідповідними клітинними запальними відповідями, особливо, де неконтрольований ріст, проліферація та/або виживання клітин, невідповідні клітинні імунні відповіді, або невідповідні клітинні запальні відповіді опосередковує Mps-1, такі як, наприклад, гематологічні пухлини, солідні пухлини, і/або їх метастази, наприклад, лейкози й мієлодиспластичний синдром, злоякісні лімфоми, пухлини

голови й шиї, включаючи пухлини головного мозку й метастази головного мозку, пухлини грудної клітини, включаючи недрібноклітинні й дрібноклітинні пухлини легенів, пухлини шлунково-кишкового тракту, ендокринні пухлини, пухлини молочної залози й інші гінекологічні пухлини, урологічні пухлини, включаючи пухлини нирок, сечового міхура й передміхурової залози, пухлини шкіри, і саркоми, і/або їх метастази.

Отже, відповідно до іншого аспекту, даний винахід охоплює сполуку загальної формули (I), або їх стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват, або сіль, особливо її фармацевтично прийнятну сіль, або їх суміш, як описано й визначено в даній заявці, для застосування для лікування або профілактики захворювання, як вказано вище.

Отже, інший кращий аспект даного винаходу являє собою застосування сполуки загальної формули (I), описаних вище, або їх стереоізомеру, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату, або солі, особливо її фармацевтично прийнятної солі, або їх суміші, для профілактики або лікування захворювання.

Отже, інший кращий аспект даного винаходу являє собою застосування сполуки загальної формули (I), описаної вище, для приготування фармацевтичної композиції для лікування або профілактики захворювання.

Захворювання, які згадуються у двох попередніх параграфах, являють собою захворювання неконтрольованого росту, проліферації та/або виживання клітин, невідповідні клітинні імунні відповіді, або невідповідні клітинні запальні відповіді, або захворювань, які супроводжуються неконтрольованим ростом, проліферацією та/або виживанням клітин, невідповідними клітинними імунними відповідями, або невідповідними клітинними запальними відповідями, особливо, де неконтрольований ріст, проліферація та/або виживання клітин, невідповідні клітинні імунні відповіді, або невідповідні клітинні запальні відповіді опосередковує Mps-1, такі як, наприклад, гематологічні пухлини, солідні пухлини, і/або їх метастази, наприклад, лейкози й мієлодиспластичний синдром, злоякісні лімфоми, пухлини голови й шиї, включаючи пухлини головного мозку й метастази головного мозку, пухлини грудної клітини, включаючи недрібноклітинні й дрібноклітинні пухлини легенів, пухлини шлунково-кишкового тракту, ендокринні пухлини, пухлини молочної залози й інші гінекологічні пухлини, урологічні пухлини, включаючи пухлини нирок, сечового міхура й передміхурової залози, пухлини шкіри, і саркоми, і/або їх метастази.

Термін "невідповідний" у контексті даного винаходу, особливо в контексті "невідповідні клітинні імунні відповіді, або невідповідні клітинні запальні відповіді", як використовується в даній заявці, переважно означає відповідь, яка є меншою, або більшою за нормальну, і яка пов'язана з, відповідає за, або приводить до, патології вказаних захворювань.

Переважно, застосування служить для лікування або профілактики захворювань, де захворювання являють собою гематологічні пухлини, солідні пухлини та/або їх метастази.

Спосіб лікування гіпер-проліферативних порушень

Даний винахід стосується способу застосування сполук відповідно до даного винаходу і їх композицій, для лікування гіпер-проліферативних порушень у ссавців. Сполуки можна використовувати для інгібування, блокування, зменшення, зниження, і ін., проліферації клітин і/або розподілу клітин, і/або викликання апоптозу. Спосіб включає введення ссавцеві, який цього потребує, включаючи людину, кількості сполуки згідно із даним винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, ізомеру, поліморфу, метаболіту, гідрату, сольвату або складного ефіру; і т.д., яка ефективна для лікування порушення. Гіпер-проліферативні порушення включають, але не обмежуючись тільки ними, наприклад, псоріаз, келоїди, і інші гіперплазії, що уражують шкіру, доброякісну гіперплазію передміхурової залози (BPH), солідні пухлини, такі як злоякісні новоутворення молочної залози, дихальних шляхів, головного мозку, репродуктивних органів, шлунково-кишкового тракту, сечових шляхів, око, печінки, шкіри, голови й шиї, щитовидної залози, парашитовидної залози і їх віддалених метастаз. Ці порушення також включають лімфоми, саркоми, і лейкози.

Приклади раку молочної залози включають, але не обмежуючись тільки ними, інвазивний протоковий рак, інвазивний дольковий рак, протоковий рак in situ, і дольковий рак in situ.

Приклади злоякісних новоутворень дихальних шляхів включають, але не обмежуючись тільки ними, дрібноклітинний і недрібноклітинний рак легенів, а також аденому бронха й плевралегеневу бластому.

Приклади злоякісних новоутворень головного мозку включають, але не обмежуючись тільки ними, гліому стовбура мозку й гіпоталамічну гліому, астроцитому мозочка й мозку, медулобластому, епендимому, а також нейроектодермальні пухлини й пухлини шишкоподібної залози.

Пухлини чоловічих репродуктивних органів включають, але не обмежуючись тільки ними, рак передміхурової залози і яєчок. Пухлини жіночих органів включають, але не обмежуючись тільки ними, рак ендометрію, шийки матки, яєчників, піхви, і жіночих зовнішніх полових органів, а також саркому матки.

5 Пухлини шлунково-кишкового тракту включають, але не обмежуючись тільки ними, злоякісні новоутворення анального отвору, ободової кишки, ободової і прямої кишки, стравоходу, жовчного міхура, шлунка, підшлункової залози, прямої кишки, тонкого кишечника, і слинних залоз.

10 Пухлини сечових шляхів включають, але не обмежуючись тільки ними, злоякісні новоутворення сечового міхура, статевого члена, нирок, ниркової миски, уретри, уретральний і папілярний нирковий рак людини.

Злоякісні новоутворення очей включають, але не обмежуючись тільки ними, внутрішньоочну меланому й ретинобластому.

15 Приклади злоякісних новоутворень печінки включають, але не обмежуючись тільки ними, печінково-клітинний рак (карциноми клітин печінки з або без фіброламелярного варіанта), холангіокарциному (рак внутрішньопечінкових жовчних проток), і змішану печінково-клітинну холангіокарциному.

20 Злоякісні новоутворення шкіри включають, але не обмежуючись тільки ними, плоскоклітинний рак, саркому Капоши, злоякісну меланому, первинну нейроендокринну карциному шкіри, і не-меланомний рак шкіри.

25 Злоякісні новоутворення голови й шиї включають, але не обмежуючись тільки ними, рак гортані, гіпофарингеальний, носоглотковий, ротоглотковий рак, рак губ і ротової порожнини й лускатих клітин. Лімфоми включають, але не обмежуючись тільки ними, лімфому, зв'язану зі СНІДом, не-ходжкінську лімфому, шкірну Т-клітинну лімфому, лімфому Беркіта, хворобу Ходжкіна, і лімфому центральної нервової системи.

Саркоми включають, але не обмежуючись тільки ними, саркому м'яких тканин, остеосаркому, злоякісну фіброзну гістіоцитоксантому, лімфосаркому, і рабдіоміосаркому.

30 Лейкози включають, але не обмежуючись тільки ними, гострий мієлоїдний лейкоз, гострий лімфобластний лейкоз, хронічний лімфоцитарний лейкоз, хронічний мієлолейкоз, і лейкоз ворсистих клітин.

Ці порушення добре вивчені в людей, але також існують із подібною етіологією в інших ссавців, і можуть піддаватися лікуванню шляхом введення фармацевтичних композицій даного винаходу.

35 Термін "лікування" або "лікувати", як вказано в даній заявці, використовуються взаємозамінно, наприклад, терапія або лікування суб'єкта для боротьби з, полегшення, зменшення, ослаблення, поліпшення стану, і т.д., захворювання або порушення, такого як карцинома.

Способи лікування порушень кіназ

40 Даний винахід також забезпечує способи лікування порушень, зв'язаних з абераційною мітогенною позаклітинною кіназною активністю, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, удар, серцеву недостатність, збільшення печінки, розширення серця, діабет, хворобу Альцгеймера, кістозний фіброз, симптоми відторгнення трансплантата, септичний шок або астму.

45 Ефективні кількості сполук згідно із даним винаходом можна використовувати для лікування таких порушень, включаючи ті захворювання (наприклад, злоякісне новоутворення), вказані в розділі рівня техніки вище. Проте, такі злоякісні новоутворення й інші захворювання можна лікувати за допомогою сполук згідно із даним винаходом, незалежно від механізму дії та/або взаємозв'язку між кіназою і порушенням.

50 Фраза "абераційна активність кінази" або "абераційна активність тирозинкінази," включає будь-яку атипову експресію або активність гена, що кодує кіназу або пептиду, який він кодує. Прикладами такої абераційної активності є, але не обмежуючись тільки ними, понадекспресія гена або поліпептиду; ампліфікація гена; мутації, які продукують конститутивно-активну або гіперактивну кіназну активність; мутації, делеції, заміщення, додавання генів і ін.

55 Даний винахід також забезпечує способи інгібування активності кінази, особливо мітогенної позаклітинної кінази, які включають введення ефективної кількості сполуки відповідно до даного винаходу, включаючи її солі, поліморфи, метаболіти, гідрати, сольвати, проліки (наприклад: складні ефіри), і її діастереоізомерні форми. Кіназна активність може інгібуватися в клітинах (наприклад, *in vitro*), або в клітинах суб'єкту-ссавця, особливо в пацієнта-людини, що потребує лікування.

60

Способи лікування ангіогенних порушень

Даний винахід також забезпечує способи лікування порушень і захворювань, пов'язаних з надмірним і/або аномальним ангіогенезом.

Невідповідна й ектопічна експресія ангіогенезу може завдати шкоди організму. Різні патологічні стани пов'язані з ростом сторонніх кровоносних судин. Вони включають, наприклад, діабетичну ретинопатію, ішемічну оклюзію вен сітківки, і ретинопатію недоношених [Aiello і ін., New Engl. J. Med. 1994, 331, 1480; Peer і ін., Lab. Invest. 1995, 72, 638], дегенерацію жовтої плями, зв'язану зі старінням [AMD; див., Lopez і ін., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1996, 37, 855], неоваскулярну глаукому, псоріаз, ретролентальну фіброплазію, ангіофіброму, запалення, ревматоїдний артрит (RA), рестеноз, рестеноз у стенті, рестеноз судинного трансплантата, і ін. Додатково, збільшене кровопостачання пов'язане з раковою й пухлинною тканиною, що приводить до швидкого поширення пухлини й метастазам. Крім того, ріст нових кровоносних і лімфатичних посудин забезпечує шлях уникнення для змінених клітин, стимулюючи метастазування й наступне поширення злоякісного новоутворення. Таким чином, сполуки згідно із даним винаходом можуть використовуватися для лікування та/або запобігання будь-якого з вищевказаних порушень ангіогенезу, наприклад, шляхом інгібування та/або зменшення утворення кровоносних судин; шляхом інгібування, блокування, зменшення, зниження, і т.д. проліферації ендотеліальних клітин або інших типів, задіяних в ангіогенез, а також викликання клітинної загибелі або апоптозу клітин таких типів.

Доза й введення

На основі стандартних лабораторних технік, відомих для оцінки сполук, придатних для лікування гіпер-проліферативних порушень і ангіогенних порушень, за допомогою стандартних тестів токсичності й стандартних фармакологічних аналізів для визначення лікування станів, ідентифікованих вище, у ссавців, і шляхом порівняння цих результатів з результатами відомих лікарських засобів, які використовуються для лікування цих станів, ефективно дозування сполук згідно із даним винаходом легко може бути визначене для лікування кожного бажаного показання. Кількість активного компонента для введення для лікування будь-якого із цих станів може суттєво змінюватися відповідно до таких факторів, як конкретний стан і застосовуваний дозована одиниця, спосіб введення, період лікування, вік і стать лікованого пацієнта, і природа й поширення стану, що піддається лікуванню.

Загальна кількість активного компонента, що вводиться, в цілому знаходиться в діапазоні від приблизно 0,001 мг/кг до приблизно 200 мг/кг ваги тіла в добу, і переважно від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 20 мг/кг ваги тіла в добу. Клінічно придатні схеми дозування будуть знаходитися в інтервалі від дозування одного до трьох раз на добу до дозування один раз кожні чотири тижні. Додатково, "лікарські канікули", при яких пацієнт не одержує дозу лікарського засобу протягом певного періоду часу, можуть бути сприятливими для сумарного балансу між фармакологічним ефектом і переносимістю. Дозована одиниця може містити від приблизно 0,5 мг до приблизно 1500 мг активного компонента, і може вводиться один або більше разів на добу або менше одного разу за добу. Середня добова доза для введення шляхом ін'єкції, включаючи внутрішньовенні, внутрішньом'язові, підшкірні й парентеральні ін'єкції, і при застосуванні технологій інфузій переважно буде становити від 0,01 до 200 мг/кг загальної ваги тіла. Середня добова схема ректального дозування переважно буде становити від 0,01 до 200 мг/кг загальної ваги тіла. Середня добова схема вагінального дозування переважно буде становити від 0,01 до 200 мг/кг загальної ваги тіла. Середня добова схема місцевого дозування переважно буде становити від 0,1 до 200 мг, яку вводять від одного до чотирьох раз у добу. Трансдермальна концентрація переважно буде такою, яка потрібна для підтримання добової дози від 0,01 до 200 мг/кг. Середня добова схема інгаляційного дозування переважно буде становити від 0,01 до 100 мг/кг загальної ваги тіла.

Безсумнівно, специфічна вихідна й триваюча схема дозування для кожного пацієнта буде змінюватися відповідно до природи й тяжкості стану, як визначено лікуючим діагностом, активністю специфічної застосовуваної сполуки, віку й загального стану пацієнта, часу введення, шляху введення, швидкості екскреції лікарського засобу, комбінації лікарських засобів, і ін. Бажаний спосіб лікування й кількість доз сполуки відповідно до даного винаходу або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру або композиції може бути встановлені фахівцем у даній галузі з використанням загальноприйнятого експериментального лікування.

Переважно, захворювання для вказаного способу являють собою гематологічні пухлини, солідну пухлину та/або їх метастази.

Сполуки відповідно до даного винаходу можуть застосовуватися, зокрема, для лікування й запобігання, тобто профілактики, росту пухлини й метастаз, особливо при солідних пухлинах усіх показань і стадій з або без попереднього лікування росту пухлини.

Способи тестування конкретної фармакологічної або фармацевтичної властивості добре відомі фахівцям у даній галузі техніки.

Приклади експериментів тестування, описані в даній заявці, служать для ілюстрації даного винаходу й винахід не обмежується представленими прикладами.

Біологічне дослідження: Дослідження проліферації

Культивовані пухлинні клітини (MCF7, гормонально-залежні клітини раку молочної залози людини, ATCC HTB22; NCI-H460, клітини недрібноклітинного раку легенів людини, ATCC HTB-177; DU 145, гормонально-залежні клітини раку передміхурової залози людини, ATCC HTB-81; Hela-MaTu, клітини раку шийки матки людини, EPO-GmbH, Berlin; Hela-MaTu-ADR, клітини раку шийки матки людини, резистентні до багатьох лікарських засобів, EPO-GmbH, Berlin; Hela клітини раку шийки матки людини, ATCC CCL-2; B16F10 клітини меланоми мишей, ATCC CRL-6475) поміщали при щільності 5000 клітин/лунку (MCF7, DU145, Hela-MaTu-ADR), 3000 клітин/лунку (NCI-H460, Hela-MaTu, Hela), або 1000 клітин/лунку (B16F10) у мультититрувальний планшет на 96 лунок в 200 мкл їх відповідного ростового середовища, доповненого 10 % фетальною бичачою сироваткою. Через 24 години, клітини в одному планшеті (планшет нульової точки) фарбували кристалічним фіолетовим (див. нижче), тоді як середовище інших планшет заміняли на свіже культуральне середовище (200 мкл), до якого додавали тестовані речовини в різних концентраціях (0 мкМ, у також у діапазоні 0,01-30 мкМ; кінцева концентрація розчинника диметил сульфоксид становила 0,5 %). Клітини інкубували протягом 4 днів у присутності тестованих речовин. Проліферацію клітин визначали шляхом фарбування клітин кристалічним фіолетовим: клітини фіксували шляхом додавання 20 мкл/точку вимірювання 11 % розчину глутарового альдегіду протягом 15 хвилин при кімнатній температурі. Після трьох циклів промивання водою, планшети висушували при кімнатній температурі. Клітини фарбували шляхом додавання 100 мкл/точку вимірювання 0,1 % розчину кристалічного фіолетового (pH 3,0). Після трьох циклів промивання пофарбованих клітин, планшети висушували при кімнатній температурі. Барвник розчиняли шляхом додавання 100 мкл/точку вимірювання 10 % розчину оцтової кислоти. Екстинкцію визначали шляхом фотометрії при довжині хвилі 595 нм. Зміну кількості клітин, у відсотках, розраховували шляхом нормалізації вимірюваних значень до значень екстинкції планшета нульової точки (=0 %) і екстинкції необроблених (0 мкМ) клітин (=100 %). IC50 значення визначали за допомогою припасування за 4-ма параметрами, використовуючи власне програмне забезпечення компанії.

Дослідження Mps-1 кінази

Кіназа Mps-1 людини фосфорилує біотинілований субстратний пептид. Визначення фосфорилованого продукту здійснюють за допомогою методу резонансного переносу енергії флуоресценції з розділенням у часі (TR-FRET) з міченого європієм анти-фосфо-серин/Треонін антитіла як донора на мічений стрептавідином поперечно зшитий алофікоціанін (SA-XLent) як акцептор. Сполуки тестували для визначення їх інгібування активності кінази.

Використовували N-кінцеву GST-мічену повнорозмірну рекомбінантну Mps-1 кіназу людини (отриману від Invitrogen, Karlsruhe, Germany, № каталогу PV4071). Як субстрат для кіназної реакції використовували біотинілований пептид з амінокислотною послідовністю PWDPPDADITEILG (C-кінці в амідній формі, отриманий від Biosynthan GmbH, Berlin).

Для дослідження 50 нл 100-кратно концентрованого розчину тестованої сполуки в ДМСО піпетували в чорний низькооб'ємний мікротитрувальний планшет на 384 лунки (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany), додавали 2 мкл розчину Mps-1 у буфері для аналізу [0,1 mM натрій-орто-ванадат, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM DTT, 25 mM Hepes pH 7,7, 0,05 % BSA, 0,001 % Pluronic F-127] і суміш інкубували протягом 15 хв. при 22 °C для надання можливості попереднього зв'язування тестованих сполук з Mps-1 перед початком кіназної реакції. Після цього починали кіназну реакцію шляхом додавання 3 мкл розчину 16,7 аденозин-три-фосфату (АТФ, 16,7 мкМ => кінцева конц. 5 мкл аналізованого об'єму становили 10 мкМ) і пептидного субстрату (1,67 мкМ => кінцева конц. 5 мкл аналізованого об'єму становили 1 мкМ) у буфері для аналізу й отриману суміш інкубували протягом часу реакції 60 хв. при 22 °C. Концентрацію Mps-1 у дослідженні доводили для активності партії ферменту й вибирали відповідної для проведення аналізу в лінійному діапазоні, типові концентрації ферменту перебували в діапазоні близько 1 нМ (кінцева конц. 5 мкл аналізованого об'єму). Реакцію зупиняли шляхом додавання 3 мкл розчину реагентів, що виявляють HTRF (100 mM Hepes pH 7,4, 0,1 % BSA, 40 mM EDTA, 140 нМ Стрептавідин-XLent [# 61GSTXLB, Fa. Cis Biointernational, Marcoule, France], 1,5 нМ анти-фосфо(Ser/Thr)-європій-антитіло [#AD0180, Perkinelmer LAS, Rodgau-Jügesheim, Germany]).

- Отриману суміш інкубували 1 годину при 22 °C для надання можливості зв'язування фосфорилованого пептиду з анти-фосфо (Ser/Thr)-європей-антитіло. Потім оцінювали кількість фосфорилованого субстрату шляхом вимірювання резонансного переносу енергії з міченого європей-анти-фосфо(Ser/Thr) антитіла на Стрептавідин-XLent. Отже, вимірювали емісії флуоресценції при 620 нм і 665 нм після збудження при 350 нм на Viewlux TR-FRET рідері (Perkinelmer LAS, Rodgau-Jügesheim, Germany). "Нормалізоване співвідношення, скоректоване для холостої проби" (Viewlux специфічне зчитування даних, аналогічно до традиційного співвідношення емісій при 665 нм і при 622 нм, де холості й Eu-донорні перехресні перешкоди віднімали від сигналу при 665 нм перед розрахунками співвідношення) ухвалювали за обмірювану кількість фосфорилованого субстрату. Дані нормалізували (ферментативна реакція без інгібітору = 0 % інгібування, усі інші досліджувані компоненти, але без ферменту = 100 % інгібування). Тестовану сполуку тестували на тому самому мікротитрувальному планшеті при 10 різних концентраціях у діапазоні від 20 мкМ до 1 нМ (20 мкМ, 6,7 мкМ, 2,2 мкМ, 0,74 мкМ, 0,25 мкМ, 82 нМ, 27 нМ, 9,2 нМ, 3,1 нМ і 1 нМ, перед аналізом готовили серійні розведення на рівні 100-кратній конц. маточних розчинів шляхом серійних 1:3 розведень) у дубльованих значеннях для кожної концентрації й  $IC_{50}$  значення розраховували за допомогою припасування за 4-ма параметрами, використовуючи програмне забезпечення для внутрішнього використання.

№ Прикладу	MPS1 інгібування, $IC_{50}$ в М
Приклад 1.1	3,7E-07
Приклад 2.1	6,5E-08
Приклад 3.1	8,2E-09
Приклад 3.2	3,4E-09
Приклад 3.3	1,4E-09
Приклад 3.4	$\leq 1,0E-09$
Приклад 3.5	1,1E-09
Приклад 3.6	$\leq 1,0E-09$
Приклад 3.7	1,2E-08
Приклад 3.8	3,5E-09
Приклад 3.9	$\leq 1,0E-09$
Приклад 3.10	$\leq 1,0E-09$
Приклад 3.11	$\leq 1,0E-09$
Приклад 4.1	1,3E-09
Приклад 4.2	2,7E-08
Приклад 4.3	3,9E-08
Приклад 5.1	7,1E-09
Приклад 5.2	1,8E-07
Приклад 5.3	8,1E-08
Приклад 5.4	2,2E-06
Приклад 5.5	3,3E-06
Приклад 5.6	8,8E-07
Приклад 5.7	1,4E-08
Приклад 5.8	9,9E-08
Приклад 5.9	1,1E-07
Приклад 6.1	2,1E-09
Приклад 7.1	$\leq 1,0E-09$
Приклад 8.1	2,9E-07
Приклад 8.2	5,9E-08
Приклад 8.3	6,6E-08
Приклад 8.4	2,9E-07
Приклад 8.5	4,4E-07
Приклад 8.6	3,6E-07
Приклад 8.7	2,9E-07
Приклад 8.8	6,2E-07
Приклад 8.9	8,4E-08
Приклад 8.10	1,0E-07
Приклад 8.11	6,4E-07

Приклад 8.12	2,7E-07
Приклад 8.13	4,7E-07
Приклад 8.14	6,6E-07
Приклад 9.1	5,9E-08
Приклад 9.2	2,9E-09
Приклад 9.3	7,4E-08
Приклад 9.4	2,1E-08
Приклад 9.5	4,4E-09
Приклад 10.1	6,5E-09
Приклад 10.2	4,5E-08

#### Дослідження контрольної точки складання веретена

Контрольна точка складання веретена забезпечує правильне розходження хромосом при мітозі. При входженні в мітоз, хромосоми починають конденсуватися, що супроводжується фосфорилюванням гістону H3 на серині 10. Дефосфорилювання гістону H3 на серині 10 починається в анафазі й закінчується в ранній телофазі. Отже, фосфорилювання гістону H3 на серині 10 можна використовувати як маркер клітин у мітозі. Нокодазол являє собою речовину, що дестабілізує мікротрубочки. Таким чином, нокодазол наносить ушкоди динаміці мікротрубочок і мобілізує контрольну точку складання веретена. Клітини зупиняються в мітозі на G2/M переході й проявляють фосфорилований гістон H3 на серині 10. Інгібування контрольної точки складання веретена за допомогою Mps-1 інгібіторів анулює блокування мітозу в присутності нокодазолу, і клітини завершують мітоз передчасно. Ця зміна визначається шляхом зниження клітин з фосфорилюванням гістону H3 на серині 10. Це падіння використовується як маркер для визначення здатності сполук даного винаходу індукувати мітотичний прорив.

Культивовані клітини клітинної лінії пухлини шийки матки Hela людини (ATCC CCL-2) висівали при щільності 2500 клітин/лунку в мікротитрувальний планшет на 384 лунок в 20 мкл середовища Дульбеко (без фенолового червоного, без пірувату натрію, з 1000 мг/мл глюкози, з піридоксином), доповнене 1 % (об./об.) глютаміну, 1 % (об./об.) пеніциліну, 1 % (об./об.) стрептоміцину й 10 % (об./об.) фетальної бичачої сироватки. Після інкубування протягом ночі при 37 °C, до клітин додавали 10 мкл/лунку нокодазолу в кінцевій концентрації 0,1 мкг/мл. Після інкубування протягом 24 годин, клітини зупинялися на G2/M фазі проходження клітинного циклу. Тестовані сполуки, солюбілізовані в диметил сульфоксиді (ДМСО), додавали в різних концентраціях (0 мкМ, у також у діапазоні 0,005 мкМ – 10 мкМ; кінцева концентрація розчинника ДМСО становила 0,5 % (об./об.)). Клітини інкубували протягом 4 годин при 37 °C у присутності тестованих сполук. Після цього, клітини фіксували в 4 % (об./об.) параформальдегіду у фосфатно-сольовому буфері (PBS) при 4 °C протягом ночі, потім пермеалізували в 0,1 % (об./об.) Triton XTM 100 в PBS при кімнатній температурі протягом 20 хв. і блокували в 0,5 % (об./об.) бичачому сироватковому альбуміні (BSA) в PBS при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Після промивання з PBS, до клітин додавали 20 мкл/лунку розчину антитіла (анти-фосфо-гістон H3 клон 3H10, FITC; Upstate, № кат. 16-222; 1:200 розведення), які інкубували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після цього, клітини промивали PBS і до клітин додавали 20 мкл/лунку розчину барвника HOECHST 33342 (5 мкг/мл) і клітини інкубували 12 хвилин при кімнатній температурі в темряві. Клітини промивали PBS, потім покривали PBS і зберігали при 4 °C до аналізу. Зображення одержували за допомогою рідера Perkin Elmer OPERA™ High-Content Analysis reader. Зображення аналізували за допомогою програмного забезпечення для аналізу зображень MetaXpress™ від Molecular обладнань, використовуючи прикладний модуль Cell Cycle. У цьому аналізі вимірювали обидві мітки HOECHST 33342 і фосфорилований гістон H3 на серині 10. HOECHST 33342 мітили ДНК і використовували для підрахунку кількості клітин. За допомогою фарбування фосфорилованого гістону H3 на серині 10 визначали кількість мітотичних клітин. Інгібування Mps-1 знижує кількість мітотичних клітин у присутності нокодазолу, вказуючи на невідповідне проходження мітозу. Необроблені дані аналізу надалі аналізували за допомогою логістичного регресивного аналізу для 4-х параметрів для визначення значення IC<sub>50</sub> для кожної тестованої сполуки.

Для фахівців у даній галузі техніки буде зрозуміло, що аналогічно можуть бути здійснені аналізи для інших Mps, використовуючи відповідні реагенти.

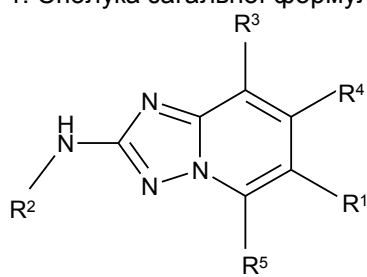
Таким чином, сполуки відповідно до даного винаходу ефективно інгібують одну або декілька Mps-1 кіназ і, отже, придатні для лікування або профілактики захворювань неконтрольованого росту, проліферації та/або виживання клітин, невідповідних клітинних імунних відповідей, або невідповідних клітинних запальних відповідей, особливо, де неконтрольований ріст, проліферація та/або виживання клітин, невідповідні клітинні імунні відповіді, або невідповідні



клітинні запальні відповіді опосередковує Mps-1, більш переважно, де захворювання неконтрольованого росту, проліферації та/або виживання клітин, невідповідних клітинних імунних відповідей, або невідповідних клітинних запальних відповідей являють собою гематологічні пухлини, солідні пухлини та/або їх метастази, наприклад, лейкози й мієлодиспластичний синдром, злоякісні лімфоми, пухлини голови й шиї, включаючи пухлини головного мозку й метастази головного мозку, пухлини грудної клітини, включаючи недрібноклітинні й дрібноклітинні пухлини легенів, пухлини шлунково-кишкового тракту, ендокринні пухлини, пухлини молочної залози й інші гінекологічні пухлини, урологічні пухлини, включаючи пухлини нирок, сечового міхура й передміхурової залози, пухлини шкіри, і саркоми, і/або їх метастази.

# ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука загальної формули (I):



, (I)

у якій:

R<sup>1</sup> являє собою арильну групу

- яка заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним з:

R<sup>6</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-, R<sup>6</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, R<sup>6</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси)-, R<sup>6</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-, R<sup>6</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-, R<sup>6</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-O-, R<sup>6</sup>-O-, -C(=O)R<sup>6</sup>, -C(=O)O-R<sup>6</sup>, -OC(=O)-R<sup>6</sup>, -N(H)C(=O)R<sup>6</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>6</sup>, -N(H)C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>6</sup>, -C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>-S-, R<sup>6</sup>-S(=O)-, R<sup>6</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O)R<sup>6</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)R<sup>6</sup>, -S(=O)N(H)R<sup>6</sup>, -S(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>6</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NR<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NR<sup>7</sup>)R<sup>6</sup>, -N=S(=O)(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>; i

- яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним з:

гало-, гідроксил-, ціано-, нітро-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, гідроксі-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, R<sup>8</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-, R<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, R<sup>8</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси)-, R<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-, R<sup>8</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-, R<sup>8</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-O-, R<sup>8</sup>-O-, -C(=O)R<sup>8</sup>, -C(=O)O-R<sup>8</sup>, -OC(=O)-R<sup>8</sup>, -N(H)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(H)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>-S-, R<sup>8</sup>-S(=O)-, R<sup>8</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)R<sup>8</sup>, -S(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -S(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NR<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>, -N=S(=O)(R<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>;

R<sup>2</sup> являє собою арильну групу або гетероарильну групу, яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним з:

гало-, гідроксил-, ціано-, нітро-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-, гідроксі-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-, R<sup>8</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-, R<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, R<sup>8</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси)-, R<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-, R<sup>8</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-, R<sup>8</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл)-O-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>-O-, -C(=O)R<sup>8</sup>, -C(=O)O-R<sup>8</sup>, -OC(=O)-R<sup>8</sup>, -N(H)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(H)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>-S-, R<sup>8</sup>-S(=O)-, R<sup>8</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)R<sup>8</sup>, -S(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -S(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NR<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NR<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>, -N=S(=O)(R<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>;

R<sup>3</sup> являє собою атом водню, атом галогену, гідрокси-, аміно-, ціано-, нітро-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси-, гідроксі-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл-, гало-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл-, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл- або гало-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкілгрупу;

R<sup>4</sup> являє собою атом водню, атом галогену, гідрокси-, аміно-, ціано-, нітро-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси-, гало-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси-, гідроксі-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-,

гало-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкокси-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкеніл-, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкініл-, гало-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкеніл-, гало-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкініл-, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>-циклоалкіл- або гало-С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>-циклоалкілгрупу;

R<sup>5</sup> являє собою атом водню;

5 R<sup>6</sup> являє собою групу, вибрану з С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>-циклоалкілу, 3-10-членного гетероциклілу, арилу, гетероарилу, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-(С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>-циклоалкіл), -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-(3-10-членний гетероцикліл), -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-арилу або -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-гетероарилу, вказана група необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним з:

гало-, гідроксил-, ціано-, нітро-, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл-, гало-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл-, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-, гало-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-, гідроксі-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл-, гало-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл-, R<sup>8</sup>-(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл)-, R<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHОН)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, R<sup>8</sup>-(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси)-, R<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHОН)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-О-, R<sup>8</sup>-(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл)-, R<sup>8</sup>-(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл)-О-, арил-, R<sup>8</sup>-О-, -C(=O)R<sup>8</sup>, -C(=O)O-R<sup>8</sup>, -OC(=O)-R<sup>8</sup>, -N(H)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(H)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>-S-, R<sup>8</sup>-S(=O)-, R<sup>8</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)R<sup>8</sup>, -S(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -S(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NR<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NR<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>, -N=S(=O)(R<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>;

15 R<sup>7</sup> являє собою атом водню, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл- або С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>-циклоалкілгрупу; або

NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> разом являють собою 3-10-членну гетероциклільну групу, яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, галогеном, гідрокси, ціано-, нітро-, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл-, гало-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл-, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-, гало-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-, гідроксі-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкілом, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл-, гало-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл-, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкеніл-, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкініл- або С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>-циклоалкіл-;

R<sup>8</sup> являє собою атом водню, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл- або С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>-циклоалкілгрупу;

n, m, p являють собою, незалежно один від одного, ціле число 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

q являє собою ціле число 0, 1, 2 або 3;

25 або її стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль або їх суміш.

2. Сполука відповідно до пункту 1, де:

R<sup>1</sup> являє собою арильну групу

- яка заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним з:

30 R<sup>6</sup>-(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл)-, R<sup>6</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHОН)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, R<sup>6</sup>-(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси)-, R<sup>6</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHОН)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-О-, R<sup>6</sup>-(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл)-, R<sup>6</sup>-(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл)-О-R<sup>6</sup>-О-, -C(=O)R<sup>6</sup>, -C(=O)O-R<sup>6</sup>, -OC(=O)-R<sup>6</sup>, -N(H)C(=O)R<sup>6</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>6</sup>, -N(H)C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>6</sup>, -C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>-S-, R<sup>6</sup>-S(=O)-, R<sup>6</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O)R<sup>6</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)R<sup>6</sup>, -S(=O)N(H)R<sup>6</sup>, -S(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>6</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NR<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NR<sup>7</sup>)R<sup>6</sup>, -N=S(=O)(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>; i

35 - яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним з:

40 гало-, гідроксил-, ціано-, нітро-, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл-, гало-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл-, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-, гало-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-, гідроксі-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл-, гало-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл-, R<sup>8</sup>-(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл)-, R<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHОН)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, R<sup>8</sup>-(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси)-, R<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHОН)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-О-, R<sup>8</sup>-(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл)-, R<sup>8</sup>-(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл)-О-, R<sup>8</sup>-О-, -C(=O)R<sup>8</sup>, -C(=O)O-R<sup>8</sup>, -OC(=O)-R<sup>8</sup>, -N(H)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(H)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>-S-, R<sup>8</sup>-S(=O)-, R<sup>8</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)R<sup>8</sup>, -S(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -S(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NR<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NR<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>, -N=S(=O)(R<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>;

45 R<sup>2</sup> являє собою арильну групу або гетероарильну групу, яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним з:

50 гало-, гідроксил-, ціано-, нітро-, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл-, гало-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл-, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-, гало-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-, гідроксі-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл-, гало-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл-, R<sup>8</sup>-(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл)-, R<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHОН)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, R<sup>8</sup>-(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси)-, R<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHОН)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-О-, R<sup>8</sup>-(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл)-, R<sup>8</sup>-(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл)-О-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>-О-, -C(=O)R<sup>8</sup>, -C(=O)O-R<sup>8</sup>, -OC(=O)-R<sup>8</sup>, -N(H)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(H)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>-S-, R<sup>8</sup>-S(=O)-, R<sup>8</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)R<sup>8</sup>, -S(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -S(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NR<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NR<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>, -N=S(=O)(R<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>;

55 R<sup>3</sup> являє собою атом водню, атом галогену, гідрокси-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл-, гало-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкіл- або С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкоксигрупу;

R<sup>4</sup> являє собою атом водню, атом галогену, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл-, гало-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл- або С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкоксигрупу;

R<sup>5</sup> являє собою атом водню;

$R^6$  являє собою групу, вибрану з  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкілу, 3-10-членного гетероциклілу, арилу, гетероарилу,  $-(CH_2)_q$ -( $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл),  $-(CH_2)_q$ -(3-10-членний гетероцикліл),  $-(CH_2)_q$ -арилу або  $-(CH_2)_q$ -гетероарилу, вказана група необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним з:

- 5 гало-, гідроксил-, ціано-, нітро-,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл-, гало- $C_1$ - $C_6$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси-, гало- $C_1$ - $C_6$ -алкокси-, гідроксі- $C_1$ - $C_6$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкіл-, гало- $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкіл-,  $R^8$ -( $C_1$ - $C_6$ -алкіл)-,  $R^8$ -( $CH_2$ ) $_n$ (CHOH)( $CH_2$ ) $_m$ -,  $R^8$ -( $C_1$ - $C_6$ -алкокси)-,  $R^8$ -( $CH_2$ ) $_n$ (CHOH)( $CH_2$ ) $_p$ -O-,  $R^8$ -( $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкіл)-,  $R^8$ -( $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкіл)-O-, арил-,  $R^8$ -O-, -C(=O) $R^8$ -, -C(=O)O- $R^8$ -, -OC(=O)- $R^8$ -, -N(H)C(=O) $R^8$ -, -N( $R^7$ )C(=O) $R^8$ -, -N(H)C(=O)NR $^8R^7$ -, -N( $R^7$ )C(=O)NR $^8R^7$ -, -NR $^8R^7$ -, -C(=O)N(H) $R^8$ -, -C(=O)NR $^8R^7$ -,  $R^8$ -S-,  $R^8$ -S(=O)-,  $R^8$ -S(=O) $_2$ -, -N(H)S(=O) $R^8$ -, -N( $R^7$ )S(=O) $R^8$ -, -S(=O)N(H) $R^8$ -, -S(=O)NR $^8R^7$ -, -N(H)S(=O) $_2R^8$ -, -N( $R^7$ )S(=O) $_2R^8$ -, -S(=O) $_2$ N(H) $R^8$ -, -S(=O) $_2$ NR $^8R^7$ -, -S(=O)(=NR $^8$ ) $R^7$ -, -S(=O)(=NR $^7$ ) $R^8$ -, -N=S(=O)( $R^8$ ) $R^7$ ;
- 10  $R^7$  являє собою атом водню,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл- або  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкілгрупу; або NR $^6R^7$  разом являють собою 3-10-членну гетероцикліальну групу, яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, галогеном, гідрокси, ціано-, нітро-,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл-, гало- $C_1$ - $C_6$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси-, гало- $C_1$ - $C_6$ -алкокси-, гідроксі- $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкіл-, гало- $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкіл-,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл-,  $C_2$ - $C_6$ -алкініл- або  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл-;
- 15  $R^8$  являє собою атом водню,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл- або  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкілгрупу;
- 20 n, m, p являють собою, незалежно один від одного, ціле число 0, 1, 2 або 3;
- q являє собою ціле число 0, 1, 2 або 3;
- або її стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль або їх суміш.

3. Сполука відповідно до пункту 1 або 2, де:

$R^1$  являє собою арильну групу

- 25 - яка заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним з:  
 $R^6$ -( $C_1$ - $C_6$ -алкіл)-,  $R^6$ -( $CH_2$ ) $_n$ (CHOH)( $CH_2$ ) $_m$ -,  $R^6$ -( $C_1$ - $C_6$ -алкокси)-,  $R^6$ -( $CH_2$ ) $_n$ (CHOH)( $CH_2$ ) $_p$ -O-,  $R^6$ -( $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкіл)-,  $R^6$ -( $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкіл)-O- $R^6$ -O-, -C(=O) $R^6$ -, -C(=O)O- $R^6$ -, -OC(=O)- $R^6$ -, -N(H)C(=O) $R^6$ -, -N( $R^7$ )C(=O) $R^6$ -, -N(H)C(=O)NR $^6R^7$ -, -N( $R^7$ )C(=O)NR $^6R^7$ -, -NR $^6R^7$ -, -C(=O)N(H) $R^6$ -, -C(=O)NR $^6R^7$ -,  $R^6$ -S-,  $R^6$ -S(=O)-,  $R^6$ -S(=O) $_2$ -, -N(H)S(=O) $R^6$ -, -N( $R^7$ )S(=O) $R^6$ -, -S(=O)N(H) $R^6$ -, -S(=O)NR $^6R^7$ -, -N(H)S(=O) $_2R^6$ -, -N( $R^7$ )S(=O) $_2R^6$ -, -S(=O) $_2$ N(H) $R^6$ -, -S(=O) $_2$ NR $^6R^7$ -, -S(=O)(=NR $^6$ ) $R^7$ -, -S(=O)(=NR $^7$ ) $R^6$ -, -N=S(=O)( $R^6$ ) $R^7$ ; i
- 30 - яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним з:

- 35 гало-, гідроксил-, ціано-, нітро-,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл-, гало- $C_1$ - $C_6$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси-, гало- $C_1$ - $C_6$ -алкокси-, гідроксі- $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкіл-,  $R^8$ -( $C_1$ - $C_6$ -алкіл)-,  $R^8$ -( $CH_2$ ) $_n$ (CHOH)( $CH_2$ ) $_m$ -,  $R^8$ -( $C_1$ - $C_6$ -алкокси)-,  $R^8$ -( $CH_2$ ) $_n$ (CHOH)( $CH_2$ ) $_p$ -O-,  $R^8$ -( $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкіл)-,  $R^8$ -( $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкіл)-O-,  $R^8$ -O-, -C(=O) $R^8$ -, -C(=O)O- $R^8$ -, -OC(=O)- $R^8$ -, -N(H)C(=O) $R^8$ -, -N( $R^7$ )C(=O) $R^8$ -, -N(H)C(=O)NR $^8R^7$ -, -N( $R^7$ )C(=O)NR $^8R^7$ -, -NR $^8R^7$ -, -C(=O)N(H) $R^8$ -, -C(=O)NR $^8R^7$ -,  $R^8$ -S-,  $R^8$ -S(=O)-,  $R^8$ -S(=O) $_2$ -, -N(H)S(=O) $R^8$ -, -N( $R^7$ )S(=O) $R^8$ -, -S(=O)N(H) $R^8$ -, -S(=O)NR $^8R^7$ -, -N(H)S(=O) $_2R^8$ -, -N( $R^7$ )S(=O) $_2R^8$ -, -S(=O) $_2$ N(H) $R^8$ -, -S(=O) $_2$ NR $^8R^7$ -, -S(=O)(=NR $^8$ ) $R^7$ -, -S(=O)(=NR $^7$ ) $R^8$ -, -N=S(=O)( $R^8$ ) $R^7$ ;
- 40  $R^2$  являє собою арильну групу або гетероарильну групу, яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним з:

- 45 гало-, гідроксил-, ціано-, нітро-,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл-, гало- $C_1$ - $C_6$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси-, гало- $C_1$ - $C_6$ -алкокси-, гідроксі- $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкіл-,  $R^8$ -( $C_1$ - $C_6$ -алкіл)-,  $R^8$ -( $CH_2$ ) $_n$ (CHOH)( $CH_2$ ) $_m$ -,  $R^8$ -( $C_1$ - $C_6$ -алкокси)-,  $R^8$ -( $CH_2$ ) $_n$ (CHOH)( $CH_2$ ) $_p$ -O-,  $R^8$ -( $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкіл)-,  $R^8$ -( $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкіл)-O-, -O-( $CH_2$ ) $_n$ -C(=O)NR $^8R^7$ ,  $R^8$ -O-, -C(=O) $R^8$ -, -C(=O)O- $R^8$ -, -OC(=O)- $R^8$ -, -N(H)C(=O) $R^8$ -, -N( $R^7$ )C(=O) $R^8$ -, -N(H)C(=O)NR $^8R^7$ -, -N( $R^7$ )C(=O)NR $^8R^7$ -, -NR $^8R^7$ -, -C(=O)N(H) $R^8$ -, -C(=O)NR $^8R^7$ -,  $R^8$ -S-,  $R^8$ -S(=O)-,  $R^8$ -S(=O) $_2$ -, -N(H)S(=O) $R^8$ -, -N( $R^7$ )S(=O) $R^8$ -, -S(=O)N(H) $R^8$ -, -S(=O)NR $^8R^7$ -, -N(H)S(=O) $_2R^8$ -, -N( $R^7$ )S(=O) $_2R^8$ -, -S(=O) $_2$ N(H) $R^8$ -, -S(=O) $_2$ NR $^8R^7$ -, -S(=O)(=NR $^8$ ) $R^7$ -, -S(=O)(=NR $^7$ ) $R^8$ -, -N=S(=O)( $R^8$ ) $R^7$ ;
- 50  $R^3$ ,  $R^4$  являють собою атом водню;

$R^5$  являє собою атом водню;

- 55  $R^6$  являє собою групу, вибрану з  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкілу, 3-10-членного гетероциклілу, арилу, гетероарилу,  $-(CH_2)_q$ -( $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл),  $-(CH_2)_q$ -(3-10-членний гетероцикліл),  $-(CH_2)_q$ -арилу або  $-(CH_2)_q$ -гетероарилу, вказана група необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним з:

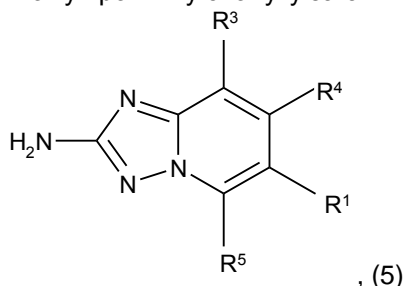
- 60 гало-, гідроксил-, ціано-, нітро-,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл-, гало- $C_1$ - $C_6$ -алкіл-,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси-, гало- $C_1$ - $C_6$ -алкокси-, гідроксі- $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкіл-, гало- $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкіл-,  $R^8$ -( $C_1$ - $C_6$ -алкіл)-,  $R^8$ -( $CH_2$ ) $_n$ (CHOH)( $CH_2$ ) $_m$ -,  $R^8$ -( $C_1$ - $C_6$ -алкокси)-,  $R^8$ -( $CH_2$ ) $_n$ (CHOH)( $CH_2$ ) $_p$ -O-,  $R^8$ -( $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкіл)-,  $R^8$ -( $C_1$ - $C_6$ -алкокси- $C_1$ - $C_6$ -алкіл)-O-,  $R^8$ -O-, -C(=O) $R^8$ -, -C(=O)O- $R^8$ -, -OC(=O)- $R^8$ -, -N(H)C(=O) $R^8$ -, -N( $R^7$ )C(=O) $R^8$ -, -N(H)C(=O)NR $^8R^7$ -, -N( $R^7$ )C(=O)NR $^8R^7$ -, -NR $^8R^7$ -, -C(=O)N(H) $R^8$ -, -C(=O)NR $^8R^7$ -,  $R^8$ -S-,  $R^8$ -S(=O)-,  $R^8$ -S(=O) $_2$ -, -N(H)S(=O) $R^8$ -, -N( $R^7$ )S(=O) $R^8$ -, -S(=O)N(H) $R^8$ -, -S(=O)NR $^8R^7$ -, -N(H)S(=O) $_2R^8$ -, -N( $R^7$ )S(=O) $_2R^8$ -, -S(=O) $_2$ N(H) $R^8$ -, -S(=O) $_2$ NR $^8R^7$ -, -S(=O)(=NR $^8$ ) $R^7$ -, -S(=O)(=NR $^7$ ) $R^8$ -, -N=S(=O)( $R^8$ ) $R^7$ ;

- алкокси-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл)-, R<sup>8</sup>-(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл)-О-, арил-, R<sup>8</sup>-О-, -C(=O)R<sup>8</sup>, -C(=O)O-R<sup>8</sup>, -OC(=O)-R<sup>8</sup>, -N(H)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(H)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>-S-, R<sup>8</sup>-S(=O)-, R<sup>8</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)R<sup>8</sup>, -S(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -S(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NR<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>, -S(=O)(=NR<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>, -N=S(=O)(R<sup>8</sup>)R<sup>7</sup>;
- 5 R<sup>7</sup> являє собою атом водню, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл- або С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>-циклоалкілгрупу; або NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> разом являють собою 3-10-членну гетероцикліальну групу, яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, галогеном, гідрокси, ціано-, нітро-, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл-, гало-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл-, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-, гало-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-, гідроксі-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкілом, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл-, гало-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл-, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкеніл-, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкініл- або С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>-циклоалкіл-;
- 10 R<sup>8</sup> являє собою атом водню, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл- або С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>-циклоалкілгрупу; n являє собою ціле число 0 або 1; m являє собою ціле число 0, 1 або 2; r являє собою ціле число 1 або 2; q являє собою ціле число 0, 1 або 2; або її стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль або їх суміш.
4. Сполука відповідно до будь-якого з пунктів 1, 2 або 3, де: R<sup>1</sup> являє собою фенільну групу,
- 20 - яка заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним з: R<sup>6</sup>-(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси)-, R<sup>6</sup>-О-, -C(=O)R<sup>6</sup>, -C(=O)O-R<sup>6</sup>, -N(H)C(=O)R<sup>6</sup>, -N(H)C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>6</sup>, -C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>-S-, R<sup>6</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>6</sup>, і - яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним з:
- 25 гало-, гідроксил-, нітро-, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл-, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-, гідроксі-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл-, -N(H)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(H)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)N(H)R<sup>8</sup>, -N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>;
- R<sup>2</sup> являє собою фенільну групу або піридинільну групу, яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним з:
- 30 гало-, ціано-, нітро-, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл-, гало-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл-, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-, гало-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>-S-, R<sup>8</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-, -N(H)S(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)S(=O)R<sup>8</sup>, -S(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -S(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>;
- R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> являють собою атом водню; R<sup>5</sup> являє собою атом водню;
- 35 R<sup>6</sup> являє собою групу, вибрану з С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>-циклоалкілу, 3-10-членного гетероциклілу, арилу, гетероарилу, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-(С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>-циклоалкіл), -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-(3-10-членний гетероцикліл), -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-арилу або -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-гетероарилу, вказана група необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним з:
- 40 гало-, гідроксил-, ціано-, нітро-, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл-, гало-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл-, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-, гало-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-, гідроксі-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл-, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл-, гало-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл-, -N(H)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>, -N(H)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -C(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>-S-, R<sup>8</sup>-S(=O)-, R<sup>8</sup>-S(=O)<sub>2</sub>;
- R<sup>7</sup> являє собою атом водню, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл- або С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>-циклоалкілгрупу; або NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> разом являють собою 3-10-членну гетероцикліальну групу, яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, галогеном, гідрокси, ціано-, нітро-, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл-, гало-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл-, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-, гало-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-, гідроксі-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкілом, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл-, гало-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл-, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкеніл-, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкініл- або С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>-циклоалкіл-;
- 45 R<sup>8</sup> являє собою атом водню, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкіл- або С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>-циклоалкілгрупу; n являє собою ціле число 0 або 1; q являє собою ціле число 0, 1 або 2; або її стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль або їх суміш.
5. Сполука відповідно до будь-якого з пунктів 1, 2, 3 або 4, яку вибирають із групи, що включає:
- N-циклопропіл-4-[2-(2-метоксифеніламіно)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]бензамід;
- 3-2-[(2-ціанофеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]-N-фенілбензамід;
- 55 N-(4-{2-[(2-ціанофеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)-2-[4-(трифторметил)феніл]ацетамід;
- N-(4-{2-[(2-ціанофеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)-2-метокси-2-фенілацетамід;
- N-(4-{2-[(2-ціанофеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)-2-[3-(трифторметил)феніл]ацетамід;
- 60

- N-(4-{2-[(2-ціанофеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)-2-(2-фторфеніл)ацетамід;  
 N-(4-{2-[(2-ціанофеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)-2-(3-фторфеніл)ацетамід;  
 N-(4-{2-[(2-ціанофеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)-2-(4-фторфеніл)ацетамід;  
 1-(4-{2-[(2-ціанофеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)-3-фенілсечовину;  
 5 N-(4-{2-[(2-ціанофеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)-2-(піридин-3-іл)ацетамід;  
 N-(4-{2-[(2-ціанофеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)-2-(3-метоксифеніл)ацетамід;  
 N-(4-{2-[(2-ціанофеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)-2-(3,4-дифторфеніл)ацетамід;  
 10 N-(4-{2-[(2-ціанофеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)-2-фенілацетамід;  
 N-(4-{2-[(2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)-2-фенілацетамід;  
 2-циклопропіл-N-(4-{2-[(2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)ацетамід;  
 N-(4-{2-[(2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)циклопропанкарбоксамід;  
 15 2-феніл-N-[4-(2-{2-(трифторметил)феніл}аміно)][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)ацетамід;  
 N-[4-(2-{2-(трифторметил)феніл}аміно)][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)циклопропанкарбоксамід;  
 2-циклопропіл-N-[4-(2-{2-(трифторметил)феніл}аміно)][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)ацетамід;  
 20 2-(4-метилпіперазин-1-іл)-N-[4-(2-{2-(трифторметил)феніл}аміно)][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)ацетамід;  
 2-(морфолін-4-іл)-N-[4-(2-{2-(трифторметил)феніл}аміно)][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)ацетамід;  
 25 2-(піперидин-1-іл)-N-[4-(2-{2-(трифторметил)феніл}аміно)][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)ацетамід;  
 2-аміно-2-феніл-N-[4-(2-{2-(трифторметил)феніл}аміно)][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)ацетамід;  
 2-(піридин-3-іл)-N-[4-(2-{2-(трифторметил)феніл}аміно)][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)ацетамід;  
 30 2-метокси-2-феніл-N-[4-(2-{2-(трифторметил)феніл}аміно)][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)ацетамід;  
 N-(4-{2-[(2-ціано-5-метилфеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)-2-фенілацетамід;  
 N-(4-{2-[(2-ціано-3-фторфеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)-2-фенілацетамід;  
 35 N-(3-{2-[(2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)-2-фенілацетамід;  
 N-(3-{2-[(2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)циклопропанкарбоксамід;  
 1-циклопропіл-3-(3-{2-[(2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)метансульфонамід;  
 40 N-(3-{2-[(2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)циклопропансульфонамід;  
 1-(3-{2-[(2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)-3-фенілсечовину;  
 N-(3-{2-[(2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)бензолсульфонамід;  
 N-(3-{2-[(2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)бензамід;  
 45 N-(3-{2-[(2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)-4-метилпіперазин-1-карбоксамід;  
 1-циклопропіл-3-(3-{2-[(2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)сечовину;  
 N-(3-{2-[(2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)морфолін-4-карбоксамід;  
 50 4-(диметиламіно)-N-(3-{2-[(2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)піперидин-1-карбоксамід;  
 1-(3-{2-[(2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)-3-піридин-3-ілсечовину;  
 1-(3-{2-[(2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]сечовину;  
 55 1-(3-{2-[(2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)-3-піридин-4-ілсечовину;  
 2-[(6-{3-[(4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]бензонітрил;  
 3-{2-[(2-ціанофеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}-N-циклопентилбензамід;  
 3-{2-[(2-ціанофеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}-N-(1-метилпіперидин-4-іл)бензамід;  
 60 N-бензил-3-{2-[(2-ціанофеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}бензамід;

3-{2-[(2-ціанофеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]-N-циклопропілбензамід;  
N-циклопропіл-3-{2-[(2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]бензамід  
і  
N-бензил-3-{2-[(2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]бензамід.

- 5 6. Спосіб одержання сполуки загальної формули (I) відповідно до будь-якого з пунктів 1-5, у якому проміжну сполуку загальної формули (5):



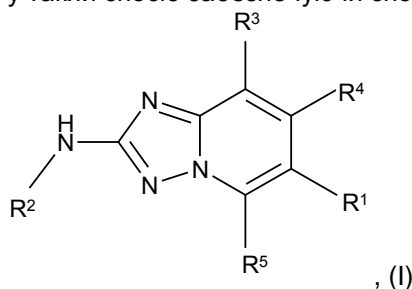
у якій  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , і  $R^5$  мають значення, як визначено для сполуки загальної формули (I) у будь-якому з пунктів 1-5,

- 10 піддають реакції з арилгалогенідом загальної формули (5a):

$R^2$ -Y, (5a)

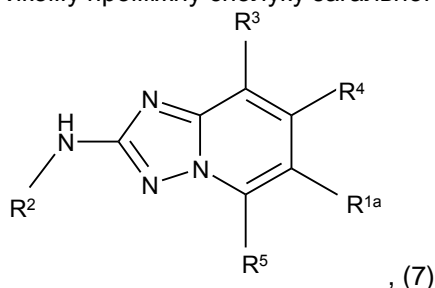
у якій  $R^2$  має значення, як визначено для сполуки загальної формули (I) у будь-якому з пунктів 1-5, і Y являє собою групу, яка видаляється, таку як, наприклад, атом галогену або трифторметилсульфонілокси- або нонафторбутилсульфонілоксигрупу,

- 15 у такий спосіб забезпечуючи сполуку загальної формули (I):



у якій  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , і  $R^5$  мають значення, як визначено для сполуки загальної формули (I) у будь-якому з пунктів 1-5.

- 20 7. Спосіб одержання сполуки загальної формули (I) відповідно до будь-якого з пунктів 1-5, у якому проміжну сполуку загальної формули (7):

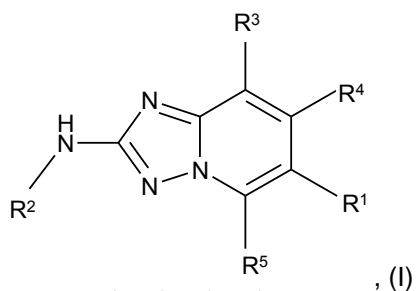


у якій  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , і  $R^5$  мають значення, як визначено для сполуки загальної формули (I) у будь-якому з пунктів 1-5, і  $R^{1a}$  являє собою арильну групу, з якою зв'язаний  $-NH_2$ -замісник, піддають реакції зі сполукою загальної формули (7a):

- 25  $R^{1b}$ -X, (7a)

у якій  $R^{1b}$  являє собою  $-C(=O)R^6$ ,  $-C(=O)NR^6R^7$ ,  $-S(=O)R^6$ ,  $-S(=O)_2R^6$ , і X являє собою придатну функціональну групу, за допомогою якої  $R^{1b}$  сполуки  $R^{1b}$ -X (7a) може бути зв'язаний, за допомогою реакції сполучення, такої як реакція амідного сполучення, наприклад, на  $-NH_2$ -замісник, зв'язаний з арильною групою  $R^{1a}$  сполуки (7), у такий спосіб замінюючи вказаний X на вказаний  $R^{1a}$ , у такий спосіб забезпечуючи сполуку загальної формули (I):

- 30



у якій  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , і  $R^5$  мають значення, як визначено для сполуки загальної формули (I) у будь-якому з пунктів 1-5.

8. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку загальної формули (I) або її стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль, особливо її фармацевтично прийнятну сіль, або їх суміш, відповідно до будь-якого з пунктів 1-5, і фармацевтично прийнятний розріджувач або носій.

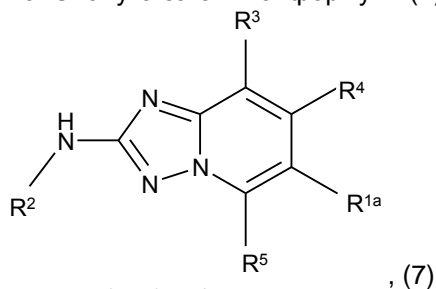
9. Фармацевтична комбінація, яка містить:

- одну або декілька сполук загальної формули (I) або їх стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль, особливо її фармацевтично прийнятну сіль, або їх суміш, відповідно до будь-якого з пунктів 1-5;

і

- один або декілька агентів, вибраних з: таксан, такий як доцетаксел, паклітаксел, або таксол; епотилон, такий як іксабепілон, патупілон або сагопілон; мітоксантрон; преднізолон; дексаметазон; естрамустин; вінбластин; вінкристин; доксорубіцин; адриаміцин; ідарубіцин; даунорубіцин; блеоміцин; етопозид; циклофосфамід; іфосфамід; прокарбазин; мельфалан; 5-фторурацил; капецитабін; флударабін; цитарабін; Ара-С; 2-хлор-2'-дезоксіденозин; тіогуанін; антиандроген, такий як флутамід, ципротерону ацетат або бікалутамід; бортезоміб; похідне платини, таке як цисплатин або карбоплатин; хлорамбуцил; метотрексат і ритуксимаб.

10. Сполука загальної формули (7):



у якій  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , і  $R^5$  мають значення, як визначено для сполуки загальної формули (I) у будь-якому з пунктів 1-5, і  $R^{1a}$  являє собою арильну групу, з якою зв'язаний  $-NH_2$ -замісник.